



Ana Sofia Bernardo Saraiva

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Avaliação de riscos, Qualificação de Equipamentos de Esterilização, Despirogenização e Produção

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Nuno Pereira, Responsável de Calibrações e
Qualificações, Laboratórios Vitória S.A.

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Prof. Dr. José Paulo Barbosa Mota

Arguente: Dr.^a Carla Palmira Loureiro Rodrigues Lamas

Vogal: Eng. Nuno Ricardo Araújo da Silva Pereira

Ana Sofia Bernardo Saraiva

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Avaliação de riscos, Qualificação de Equipamentos
de Esterilização, Despirogenização e Produção**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Eng. Nuno Pereira, Engenharia Industrial, Laboratórios
Vitória S.A.

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT/UNL

Júri:

Presidente:

Arguente:

Vogal:

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Departamento de Química

Setembro 2016

Qualificação de Equipamentos na Indústria Farmacêutica

Copyright © Ana Sofia Bernardo Saraiva, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade”

(Albert Einstein)

Agradecimentos

A realização deste estágio não teria sido possível sem a parceria entre a FCT-UNL e os Laboratórios Vitória S.A. A sua concretização foi muito enriquecedora na medida em que possibilitou conjugar os conhecimentos académicos com a parte profissional. Deste modo tenho a agradecer em primeiro lugar à empresa Laboratórios Vitória S.A. pela oportunidade de estágio e às diversas pessoas que estiveram presente durante esta dissertação e também ao longo dos últimos 5 anos do meu percurso académico:

Ao meu orientador, Eng. Nuno Pereira por todo o apoio e disponibilidade prestada durante o período de estágio, sem o qual o trabalho teria sido muito mais difícil e com quem aprendi diariamente muito na área farmacêutica. Obrigado por tudo, estarei eternamente agradecida, será sempre uma referência.

Ao Professor Mário Eusébio, que desde a fase inicial teve a preocupação e o cuidado de estabelecer o contato para realização do estágio que fosse ao encontro das minhas áreas de interesse e a disponibilidade prestada ao longo da execução da tese.

À Dra. Aldina Valadares pela oportunidade de realização de estágio nestes seis meses.

Ao Eng. João Tição, Eng.^a Joana Veiga e Sr. Carlos pela simpatia, receção e aprendizagem durante estes meses de estágio.

A todos os elementos do departamento da Garantia da Qualidade, à Dra. Carla Lamas, Dr. Nuno Rodrigues, Dra. Rita Vaz, e à colega de curso Eng.^a Lara Carvalho pela disponibilidade, sempre prontos a ajudar em qualquer dúvida que surgisse.

Aos elementos do Controlo da Qualidade e um especial obrigado à equipa da Microbiologia, Sofia Crispim, Patrícia Santos, Adriana Moita, e D.^a Manuela pela simpatia, pela disponibilidade e pelo excelente profissionalismo.

A todos os colaboradores dos Laboratórios Vitória que de alguma forma me apoiaram nesta etapa.

Aos meus amigos, pela partilha de experiências, pelo companheirismo, pelas gargalhadas, pela energia positiva que transmitiram.

Às colegas e amigas que mais me marcaram nestes anos da faculdade, Andreia Sousa e Susana Gomez, principalmente nos tempos de Projeto I e II. Sem vocês não era a mesma coisa. Amizades da faculdade que ficam para toda a vida.

Ao Pedro, meu namorado, meu amigo, por me ter ajudado e por se preocupar. Obrigado por estares sempre presente.

Por fim, um agradecimento especial à minha família, por tudo o que me ensinaram e fazem por mim, sempre presentes em todas as etapas da minha vida, pelo carinho e amor, pela força transmitida, por tornarem tudo possível.

A todos, muito obrigado!

Resumo

A qualificação de equipamentos tem assumido um papel de extrema importância na produção farmacêutica, tornando-se imprescindível para cumprimento dos regulamentos BPF e maior controlo sobre os parâmetro que afetam a qualidade do produto.

Esta dissertação está direcionada para a realização da avaliação de risco da qualificação dos equipamentos do sector dos injetáveis e qualificação de performance de equipamentos de esterilização, de despirogenização e de produção.

O objetivo da avaliação de risco é averiguar os requisitos de qualificação exigidos para os equipamentos do setor dos injetáveis. Recorreu-se a um método interno de gestão de risco baseado na combinação do impacto/complexidade. Conclui-se que todos os equipamentos do sector (à exceção do medidor de pH) são bastante complexos e com grande impacto na qualidade, apresentando o nível de risco mais elevado correspondente a requisito de qualificação de instalação, operação e desempenho.

O objetivo da qualificação dos equipamentos de esterilização, despirogenização e de produção é comprovar documentalmente que o equipamento foi concebido, instalado e opera em conformidade com as especificações pré-definidas. Para os dois primeiros equipamentos foram realizados ensaios de distribuição de temperatura, penetração de calor e validação biológica. Para o terceiro equipamento recorreu-se a um plano de inspeção por amostragem de aceitação do produto A e B.

No final da qualificação as autoclaves estão qualificadas para as cargas e ciclo utilizados (à exceção de 9 e 6 frascos de 1000 mL e 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras). A qualificação do túnel de despirogenização não está conforme. Os ensaios de penetração de calor e validação biológica, para o formato de 2 ml, devem ser repetidos depois de incorporar as propostas de melhoria.

Após qualificação do equipamento de produção verifica-se que o equipamento está conforme com as especificações do fabricante para o produto A mas não está conforme para o produto B, precisa de repetição da qualificação de três novos lotes para o parâmetro enchimento (massa).

Palavras-chave: Avaliação de riscos, qualificação de equipamentos, boas práticas de fabrico, esterilização, despirogenização

Abstract

Equipment qualification has assumed a very important role in pharmaceutical production, making it essential for compliance with GMP regulations and greater control over the parameters that affect the quality of the product.

This work is directed to carry out the risk assessment of equipment qualifications in the injectables sector and performance qualification of sterilization equipment, depyrogenization and production.

The risk assessment objective is to ascertain the eligibility requirements required for the injection industry equipment. It used an internal risk management method based on the combination of the impact / complexity. We conclude that all industry equipment (except for the pH meter) are quite complex and with great impact on the quality, with the highest risk level corresponding to requirement of installation, operation and performance qualification.

The aim of the qualification of sterilization equipment, depyrogenization and production is to prove with documents that the equipment is designed, installed and operates in accordance with the pre-defined specifications. For the first two devices were conducted temperature distribution assays heat penetration and biological evaluation. For the third machine there was an inspection plan for acceptance sampling of product A and B.

At the end of qualifying autoclaves are qualified for the loads and cycles used (except for 9 and 6 bottles of 1000 mL and 8 glasses filtration, 8 tweezers and 4 scissors. The qualification of the depyrogenization tunnel does not comply. The heat penetration trials and biological evaluation, for a 2 ml format must be repeated after incorporating the improvement proposed.

After qualification of production equipment checks that the equipment conforms to the manufacturer's specifications for the product A but does not conform to the product B. The qualification needs to be repeat with three new lots for filling parameter (mass).

Keywords: Risk assessment, equipment qualification, good manufacturing practices, sterilization, depyrogenation

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Enquadramento e Motivação | 1 |
| 1.2. Laboratórios Vitória, S.A. | 2 |
| 1.3. Formas farmacêuticas | 4 |
| 1.4. Normas e diretrizes | 6 |
| 1.5. Gestão de Risco | 7 |
| 1.5.1. Métodos e ferramentas de gestão de riscos | 8 |
| 1.6. <i>In process control</i> (IPC) | 11 |
| 1.7. Validação e qualificação | 12 |
| 1.7.1. Tipos de validação | 13 |
| 1.7.2. Etapas de uma Validação | 13 |
| 1.8. Controlo estatístico do processo (CEP) | 16 |
| 1.8.1. Cartas de controlo | 17 |
| 1.8.2. Capacidade do processo | 19 |
| 2. Avaliação de riscos | 21 |
| 2.1. Introdução | 21 |
| 2.2. Metodologia | 22 |
| 2.3. Resultados e discussão | 25 |
| 3. Qualificação de equipamentos de esterilização e despirogenização | 27 |
| 3.1. Introdução | 27 |
| 3.2. Métodos e condições de esterilização e de despirogenização | 28 |
| 3.3. Indicadores biológicos e Indicador de endotoxina | 32 |
| 3.4. Cinética de esterilização por calor | 33 |
| 3.4.1. Valor D e valor z | 34 |
| 3.4.2. Letalidade equivalente - F0 e FH | 35 |
| 3.4.3. Desenvolvimento do ciclo – Validação | 39 |
| 3.5. Autoclave | 40 |
| 3.6. Túnel | 41 |
| 3.7. Fases de qualificação | 43 |

| | |
|--|-----|
| 3.7.1. Qualificação de design..... | 43 |
| 3.7.2. Qualificação de instalação | 43 |
| 3.7.3. Qualificação de operação | 44 |
| 3.7.4. Qualificação de performance | 44 |
| 3.8. Monitorizações e controlo de rotina..... | 47 |
| 3.9. Manutenção preventiva e calibrações | 48 |
| 3.10. Requalificação | 48 |
| 3.11. Metodologia | 49 |
| 3.11.1. Autoclaves Laboratório de Microbiologia | 49 |
| 3.11.2. Túnel de despirogenização..... | 59 |
| 3.12. Resultados e discussão..... | 68 |
| 3.12.1. Autoclaves Laboratório de Microbiologia | 68 |
| 3.12.2. Túnel de despirogenização | 75 |
| 4. Qualificação de equipamentos de produção..... | 85 |
| 4.1. Introdução | 85 |
| 4.2. Planos de amostragem para aceitação por atributos | 86 |
| 4.3. Planeamento da inspeção..... | 87 |
| 4.4. Metodologia..... | 89 |
| 4.4.1. Descrição do equipamento e do seu funcionamento..... | 89 |
| 4.4.2. Procedimento | 90 |
| 4.4.3. Condições de ensaio e critérios de aceitação | 93 |
| 4.5. Resultados e discussão..... | 94 |
| 5. Conclusões e propostas de trabalho futuro | 109 |
| 6. Bibliografia..... | 113 |
| 7. Anexos | 119 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1.1 - Organograma da empresa..... | 3 |
| Figura 1.2 - Planta das instalações da empresa Laboratórios Vitória | 3 |
| Figura 1.3 - Volume de produção por forma farmacêutica em 2014 | 4 |
| Figura 1.4 - Ciclo de vida da validação do processo entre os três estágios..... | 14 |
| Figura 2.1 - Esquema da complexidade vs impacto associado à avaliação de risco e respetivo grau de qualificação requerido | 24 |
| Figura 3.1 – Função logarítmica do número de microrganismo em função do tempo de esterilização..... | 34 |
| Figura 3.2 – Redução de microrganismos numa esterilização em função do tempo de esterilização pra diferentes valores de D | 34 |
| Figura 3.3 – Curva de morte térmica de $z = 20^{\circ}\text{C}$ | 35 |
| Figura 3.4 - Cálculo de F0 acumulado durante um ciclo de esterilização | 37 |
| Figura 3.5 - Autoclave | 40 |
| Figura 3.6 - Exemplo do perfil de temperatura e pressão da câmara ao longo de um ciclo de esterilização com vapor saturado..... | 41 |
| Figura 3.7 - Esquema representativo das três câmaras do túnel de despirogenização | 42 |
| Figura 3.8 - Perfil de temperatura em ampolas no ensaio de penetração por calor ao longo do túnel..... | 45 |
| Figura 3.9 - Perfil de temperatura em ampolas na posição de frente, meio e atrás em ensaios de penetração de calor no túnel..... | 46 |
| Figura 3.10 - Autoclave Uniclave e painel de controlo..... | 50 |
| Figura 3.11 - Autoclave Sulzer e respetivo painel de controlo | 50 |
| Figura 3.12 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em vazio..... | 53 |
| Figura 3.13 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em descontaminação de frascos de vidro | 53 |
| Figura 3.14 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 9 frascos de 1000 ml | 53 |
| Figura 3.15 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 6 frascos de 1000 ml | 54 |
| Figura 3.16 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras..... | 54 |
| Figura 3.17 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 8 frascos de 250 ml | 54 |
| Figura 3.18 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 2 frascos de 1000 ml | 55 |
| Figura 3.19 - Esquema da posição dos bioindicadores em vazio..... | 55 |
| Figura 3.20 - Esquema da posição dos bioindicadores em placas de Petri | 55 |
| Figura 3.21 - Esquema da posição dos bioindicadores em frascos de vidro | 56 |
| Figura 3.22 - Esquema da posição dos bioindicadores em 9 frascos de 1000 ml | 56 |
| Figura 3.23 - Esquema da posição dos bioindicadores em 6 frascos de 1000 ml | 56 |
| Figura 3.24 - Esquema da posição dos bioindicadores em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras..... | 57 |

| | |
|---|-----|
| Figura 3.25 - Esquema da posição dos bioindicadores em 8 frascos de 250 ml | 57 |
| Figura 3.26 - Esquema da posição dos bioindicadores em 2 frascos de 1000 ml | 57 |
| Figura 3.27 - Representação esquemática do túnel | 60 |
| Figura 3.28 - Localização dos sensores na peça corrediça no ensaio de distribuição de calor. | 63 |
| Figura 3.29 - Localização dos sensores e ampolas inoculadas em ensaios de penetração de calor e validação biológica | 63 |
| Figura 3.30- Dimensões internas do equipamento | 63 |
| Figura 3.31 – Localização do sensor no estudo de penetração de calor | 65 |
| Figura 3.32 - Perfil de temperatura no 1º ensaio térmico com carga 8 frascos de 250 mL..... | 73 |
| Figura 3.33 - Perfil de temperatura no 1º ensaio térmico com carga 2 frascos de 1000 mL..... | 73 |
| Figura 3.34 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de distribuição de calor a 300°C | 77 |
| Figura 3.35 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 3º ensaio de penetração de calor a 300°C em ampolas de 2 ml | 78 |
| Figura 3.36 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de distribuição de calor a 320°C | 80 |
| Figura 3.37 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml | 81 |
| Figura 4.1 - Diagrama das principais regras de alteração entre tipos de inspeção..... | 88 |
| Figura 4.2 - Fluxograma do processo de fabrico dos óvulos/supositórios..... | 89 |
| Figura 4.3 - Linha de acondicionamento de supositórios e óvulos | 90 |
| Figura 4.4 – Zona de verificação de corte..... | 91 |
| Figura 4.5 – Zona de verificação da gravação | 91 |
| Figura 4.6 – Zona de verificação da selagem | 91 |
| Figura 4.7 – Zona de verificação do aspecto do alvéolo | 92 |
| Figura 4.8 - Efeito chaminé nos óvulos..... | 96 |
| Figura 4.9 – Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3080 | 97 |
| Figura 4.10 – Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3081 | 97 |
| Figura 4.11 - Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3082 | 98 |
| Figura 4.12 - Diagrama de causa e efeito para variação de massa do supositório..... | 99 |
| Figura 4.13 - Carta de controlo da massa média do produto A | 100 |
| Figura 4.14 – Defeito em relação ao aspeto do supositório, ligeira deformação..... | 104 |
| Figura 4.15 – Defeito no ensaio de estanquicidade..... | 104 |
| Figura 4.16 - - Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3282 | 104 |
| Figura 4.17 - Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3283 | 105 |

| | |
|---|-----|
| Figura 4.18 - Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3284 | 105 |
| Figura 4.19 - Carta de controlo da massa média do produto B | 107 |
| Figura 7.1 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em vazio para os três ensaios realizados | 130 |
| Figura 7.2 - Perfil de pressão de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em vazio para os três ensaios realizados..... | 131 |
| Figura 7.3 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em sacos de descontaminação de placas de petri para os três ensaios realizados | 133 |
| Figura 7.4 - Perfil de pressão de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em sacos de descontaminação de placas de petri para os três ensaios realizados..... | 134 |
| Figura 7.5 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=15$ min) em vazio para os três ensaios realizados | 138 |
| Figura 7.6 – Códigos a utilizar em função da dimensão do lote e nível de inspeção..... | 151 |
| Figura 7.7 - Valores do número de aceitação (A_c) e de rejeição (R_e) para diferentes combinações de AQL e dimensão da amostra para inspeção de tipo normal | 152 |
| Figura 7.8 - Modelo de registo de defeitos a inspecionar bem como a sua descrição | 153 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1.1 - Exemplos de testes IPC..... | 11 |
| Tabela 1.2- Limites das cartas de controlo de variáveis e da linha central | 17 |
| Tabela 1.3 – Limites das cartas de controlo de atributos e linha central | 18 |
| Tabela 1.4 - Interpretação para os índices de capacidade do processo | 19 |
| Tabela 2.1 - Requisitos de qualificação de acordo com a classificação de risco obtida | 24 |
| Tabela 2.2 - Resultado do nível de risco calculado e respetivo requisito de qualificação exigido para o equipamento listado | 26 |
| Tabela 3.1- Exemplo de temperaturas e tempos mínimos estabelecidos para níveis adequados de letalidade microbiana no processo de esterilização por calor húmido | 29 |
| Tabela 3.2- Exemplo de temperaturas e tempos mínimos estabelecidos para níveis adequados de letalidade microbiana no processo de esterilização por calor seco..... | 30 |
| Tabela 3.3 - Material fornecido por fornecedor de serviços externo..... | 52 |
| Tabela 3.4 - Material fornecido pelos Laboratórios Vitória | 52 |
| Tabela 3.5 - Ensaio a realizar na autoclave Uniclave | 58 |
| Tabela 3.6 - Ensaio a realizar na autoclave Sulzer..... | 58 |
| Tabela 3.7 - Critérios de aceitação | 59 |
| Tabela 3.8 – Condições ambientais de trabalho para o túnel..... | 61 |
| Tabela 3.9 - Material necessário para ensaio de distribuição de temperatura | 61 |
| Tabela 3.10 - Material necessário para os ensaios de penetração de calor e qualificação biológica | 61 |
| Tabela 3.11 - Material para qualificação biológica..... | 62 |
| Tabela 3.12 – Diluições e respetivas concentrações para o método gel-clot..... | 66 |
| Tabela 3.13 Resumo dos ensaios de qualificação a realizar..... | 67 |
| Tabela 3.14 - Critérios de aceitação da qualificação física..... | 67 |
| Tabela 3.15 - Critério de aceitação para qualificação biológica | 68 |
| Tabela 3.16 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 69 |
| Tabela 3.17 - Resultados físicos e microbiológicos, em sacos de descontaminação de placas de petri com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)..... | 69 |
| Tabela 3.18 - Resultados físicos e microbiológicos, em descontaminação de frascos de vidro com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)..... | 69 |
| Tabela 3.19 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 71 |
| Tabela 3.20 - Resultados físicos e microbiológicos, em 9 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 71 |
| Tabela 3.21 - Resultados físicos e microbiológicos, em 6 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 71 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 3.22 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min) | 71 |
| Tabela 3.23 - Resultados físicos e microbiológicos, em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras com ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min)..... | 72 |
| Tabela 3.24 - Resultados físicos e microbiológicos, em 8 frascos de 250 mL com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 72 |
| Tabela 3.25 - Resultados físicos e microbiológicos, em 2 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 72 |
| Tabela 3.26 – Cargas e ciclos com resultados conforme | 74 |
| Tabela 3.27 – Cargas e ciclos com resultados não conforme | 74 |
| Tabela 3.28 – Carga e ciclo que apresentam pior caso | 75 |
| Tabela 3.29 – Resultados de F_H físico nos três ensaios da distribuição de calor a 300°C | 75 |
| Tabela 3.30 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de penetração de calor a 300°C | 76 |
| Tabela 3.31 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de distribuição de calor a 320°C | 78 |
| Tabela 3.32 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de penetração de calor a 320°C | 79 |
| Tabela 3.33 – Resultados das condições ambientais (temperatura e humidade relativa) | 82 |
| Tabela 3.34 – Concentração inicial e final de endotoxina nas ampolas de 2mL a 300°C | 82 |
| Tabela 3.35 – Resultado do cálculo da redução logarítmica de endotoxinas nas ampolas a 300°C nos três ensaios | 82 |
| Tabela 3.36 - Concentração inicial e final de endotoxina nas ampolas de 2mL a 320°C..... | 82 |
| Tabela 3.37 - Resultado do cálculo da redução logarítmica de endotoxinas nas ampolas a 320°C nos três ensaios | 83 |
| Tabela 4.1 - Produtos a amostrar para qualificação de performance da máquina de acondicionamento de supositórios e óvulos SARONG | 93 |
| Tabela 4.2 – Valores atribuídos ao NQA em função do tipo de defeito..... | 93 |
| Tabela 4.3 - Números de unidades de aceitação (AC) e de rejeição (RE) conforme o tipo de defeito..... | 93 |
| Tabela 4.4 – Especificações e ensaios do produto acabado A | 94 |
| Tabela 4.5 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3080 | 94 |
| Tabela 4.6 – Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3081 | 95 |
| Tabela 4.7 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3082 | 95 |
| Tabela 4.8 – Limites de controlo e especificação das massas individuais do produto A | 99 |
| Tabela 4.9 - Limites de controlo e especificação da massa média do produto A..... | 101 |
| Tabela 4.10 – Resultados do estudo da capacidade do processo | 101 |
| Tabela 4.11 – Especificações e ensaios do produto B, supositório..... | 101 |
| Tabela 4.12 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3282 | 102 |
| Tabela 4.13 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3283 | 103 |
| Tabela 4.14 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3284 | 103 |
| Tabela 4.15 – Limites de controlo e especificação das massas individuais para o enchimento do produto B..... | 106 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 4.16 – Limites de controlo e especificação da massa média do produto B | 108 |
| Tabela 4.17 – Resultados do estudo da capacidade do processo | 108 |
| Tabela 7.1 – Resultados da classificação de risco e nível de risco associado | 127 |
| Tabela 7.2 – Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 129 |
| Tabela 7.3 – Resultado da pressão dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 129 |
| Tabela 7.4 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em sacos de descontaminação de placas de petri do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 132 |
| Tabela 7.5 – Resultado da pressão dos três ensaios em sacos de descontaminação de placas de petri do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 132 |
| Tabela 7.6 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 135 |
| Tabela 7.7 - Resultado da pressão dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min) | 135 |
| Tabela 7.8 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 137 |
| Tabela 7.9 - Resultado da pressão dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 137 |
| Tabela 7.10 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 9 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 139 |
| Tabela 7.11 - Resultado da pressão dos três ensaios em 9 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 139 |
| Tabela 7.12 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 6 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 140 |
| Tabela 7.13 - Resultado da pressão dos três ensaios em 6 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 140 |
| Tabela 7.14 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min) | 141 |
| Tabela 7.15 - Resultado da pressão dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min) | 141 |
| Tabela 7.16 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min) | 142 |
| Tabela 7.17 - Resultado da pressão dos três ensaios em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min) | 142 |
| Tabela 7.18 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 8 frascos de 250 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 143 |
| Tabela 7.19 - Resultado da pressão dos três ensaios em 8 frascos de 250 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min) | 143 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 7.20 - Resultado de temperatura e F ₀ dos três ensaios em 2 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 144 |
| Tabela 7.21 - Resultado da pressão dos três ensaios em 2 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)..... | 144 |
| Tabela 7.22 – Resultados de F _H físico no 1º ensaio da distribuição de calor a 300°C..... | 145 |
| Tabela 7.23 – Resultados de F _H físico 2º ensaio da distribuição de calor a 300°C..... | 145 |
| Tabela 7.24 – Resultados de F _H físico 3º ensaio da distribuição de calor a 300°C..... | 146 |
| Tabela 7.25 - Resultados de F _H físico 1º ensaio da penetração de calor a 300°C..... | 146 |
| Tabela 7.26 – Resultados de F _H físico 2º ensaio da penetração de calor a 300°C | 147 |
| Tabela 7.27 – Resultados de F _H físico 3º ensaio da penetração de calor a 300°C | 147 |
| Tabela 7.28 - Resultados de F _H físico no 1º ensaio da distribuição de calor a 320°C..... | 148 |
| Tabela 7.29 Resultados de F _H físico no 2º ensaio da distribuição de calor a 320°C..... | 148 |
| Tabela 7.30 – Resultados de F _H físico no 3º ensaio da distribuição de calor a 320°C..... | 149 |
| Tabela 7.31 - Resultados 1º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml | 149 |
| Tabela 7.32 - Resultados 2º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml | 150 |
| Tabela 7.33 - Resultados 3º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml | 150 |

Lista de símbolos, abreviaturas e siglas

| | |
|-------|--|
| AIM | Autorização de introdução no mercado |
| BET | Bacterial Endotoxin Test (Teste de endotoxina bacteriano) |
| BPF | Boas práticas de fabrico |
| CEP | Controlo estatístico do processo |
| Cp | Índice de capacidade do processo |
| Cpk | Índice de desempenho |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FAT | Factory Acceptance Test (Testes de aceitação de fábrica) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FMEA | Failure mode and effects analysis (Análise de modos de falha e seus efeitos) |
| FTA | Fault Tree Analysis (Análise de árvores de falhas) |
| HACCP | Hazard Analysis and Critical Control Points (Análise de perigos e pontos críticos de controlo) |
| IB | Indicador biológico |
| IPC | In-process control |
| ISO | International Organization for Standardization |
| LAL | Limulus amoebocyte lysate |
| LC | Limite central |
| LIC | Limite inferior de controlo |
| LIE | Limite inferior de especificação |
| LSC | Limite superior de controlo |
| LSE | Limite superior de especificação |
| LPS | Lipopolisacarídeos |
| NQA | Nível de qualidade aceitável |
| NSE | Nível de segurança de esterilidade |
| PAA | Planos de amostragem para aceitação |
| PMV | Plano mestre de validação |
| QD | Qualificação de <i>design</i> |
| QI | Qualificação de instalação |
| QO | Qualificação de operação |
| QP | Qualificação de desempenho |
| SAT | Site Acceptance Test (Testes de aceitação local) |
| SGQ | Sistema de garantia de qualidade |
| UE | União Europeia |
| URS | User Requirements Specification (Especificação dos requisitos do utilizador) |

1. Introdução

1.1. Enquadramento e Motivação

Os medicamentos têm um papel importante na cura de várias doenças. Por conseguinte, os medicamentos devem ser fabricados de forma a obter uma resposta terapêutica previsível com elevados níveis de qualidade [1].

A garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos implica a integração da conformidade de todos os fatores que possam influenciar o processo. Assim, a garantia do correto funcionamento dos equipamentos, instalações, sistemas e processos, através de projeto cuidadoso (validação e qualificação) é de elevada importância, não só por se tratar de uma exigência regulamentar das Boas Práticas de Fabrico (BPF), mas também por constituir uma mais-valia competitiva, uma vez que garantido a conformidade de todos os fatores que condicionam os processos de fabrico, pode-se garantir a jusante a qualidade pretendida ao nível do produto acabado [2, 3].

As decisões sobre o âmbito e a extensão da qualificação, como parte de um sistema de gestão de risco de qualidade, devem basear-se numa avaliação de risco, devidamente justificada e documentada das instalações, equipamentos, serviços e processos [4]. Proceder-se-á assim à elaboração de um plano geral do nível de qualificação requerido dos equipamentos em uso do setor dos injetáveis, baseada numa avaliação de risco do equipamento.

Nesta empresa, a qualificação de performance das autoclaves do laboratório de microbiologia é inexistente, no caso do túnel de despirogenização foi realizada em 2004 encontrando-se fora da periodicidade exigida. Quanto à linha de acondicionamento de supositórios e óvulos é um equipamento novo e até ao momento foi realizada a qualificação de instalação e de operação (IQ/OQ), necessitando de qualificação de performance (PQ) para os produtos processados. Assim surgiu a necessidade de realizar qualificação de performance.

No sentido do cumprimento das BPF e para comprovar que os equipamentos funcionam de acordo com as especificações do processo pré-definidas serão realizados a qualificação de performance das autoclaves de esterilização do laboratório de microbiologia, do túnel de despirogenização do sector de injetáveis e qualificação de performance da linha de acondicionamento de supositórios e óvulos, do sector de sólidos não orais.

A qualificação dos equipamentos presentes irá contribuir para uma melhoria contínua da qualidade do sector, aumentando a fiabilidade e desempenho dos processos e melhoria da credibilidade perante os clientes.

1.2. Laboratórios Vitória, S.A.

A Indústria Farmacêutica surgiu entre o final do século XIX e início do século XX, como consequência dos elevados experimentos científicos realizados dada a urgência de aumentar a resistência às doenças e aumentar a esperança média de vida [5] .

Atualmente é um dos setores económicos chave a nível mundial [6]. Em 2013, o mercado farmacêutico na União Europeia (UE) foi de 149.552 milhões de euros [7]. Em 2014, o mercado farmacêutico nacional atingiu um valor de 3.388 milhões de euros, com uma produção farmacêutica de 1.486 milhões de euros e exportações de 877 milhões de euros [8].

A indústria farmacêutica em Portugal teve início no final do século XIX, com a criação da Companhia Portuguesa Higiene, em 1891. No início do Século XX, começaram a surgir as primeiras presenças de companhias estrangeiras em Portugal [9, 10].

Os Laboratórios Vitória são uma empresa portuguesa pertencente ao Grupo FAES FARMA, que nasceu no ano de 1941 na Venda Nova, com o objetivo de instalar no País um laboratório moderno e apto a suprir as carências que então se faziam sentir no mercado nacional durante a Segunda-Guerra Mundial, muito particularmente na preparação de arsenicais [11 , 12].

A FAES FARMA é uma empresa farmacêutica fundada em 1933 em Espanha. A FAES FARMA pesquisa, fabrica e comercializa produtos farmacêuticos e matérias-primas, exportando para mais de 60 países. A sede localiza-se em Madrid, a fábrica, a pesquisa, desenvolvimento e inovação em Leioa (Vizcaya), e os Laboratórios Vitoria S.A. em Lisboa [13].

A empresa portuguesa foi constituída em 7 de maio de 1941, sob a forma de sociedade comercial por quotas de responsabilidade limitada, com o capital social de 180 000 escudos, constituído por duas quotas, uma de 90 000 Esc. pertencente a Paulo Barros e outra de igual valor pertencente a Don Juan Guinea. Posteriormente, através de diversas deliberações, o seu capital social foi aumentado e alterada a sua forma jurídica para sociedade anónima. Atualmente o capital social da Empresa é de 750 000 euros, representado por 125 000 ações, no valor nominal de 6 euros [12].

Em 1993, após cerca de 50 anos de atividade no mercado português, os Laboratórios Vitória atingiram vendas de 15 milhões de euros, atingindo os 40 milhões de euros em 2009. Em 2014 o volume de negócio foi de 38 milhões de euros [12].

Os Laboratórios Vitória são hoje uma referência no setor farmacêutico, com um posicionamento claramente orientado para o futuro, fruto de uma aposta constante na atualização dos procedimentos internos e no potencial dos seus recursos humanos. A procura pela inovação, qualidade e garantia de eficácia fazem dos Laboratórios Vitória uma empresa moderna com elevados e comprovados padrões de rigor e qualidade [11].

Atualmente, a organização da empresa farmacêutica Laboratórios Vitória é apresentada na figura 1.1:

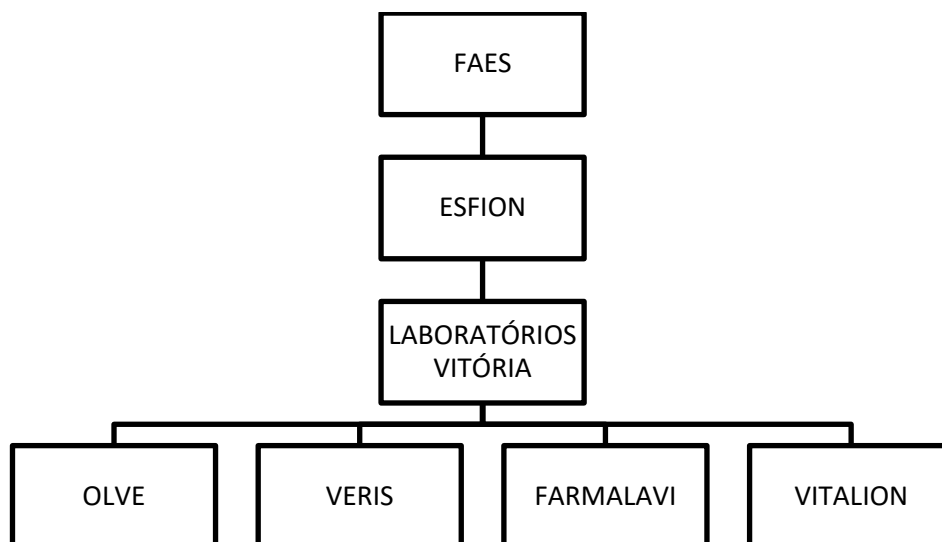


Figura 1.1 - Organograma da empresa [12]

As instalações fabris dos Laboratórios Vitória são constituídas por uma área total de 8572 m², com cerca de 38% direcionada para a área produtiva, 34% para a área de armazenagem e 28% para as restantes áreas (administrativa, controlo e garantia da qualidade, entre outros) [12]. Na Figura 1.2 é possível visualizar a planta das instalações da empresa.

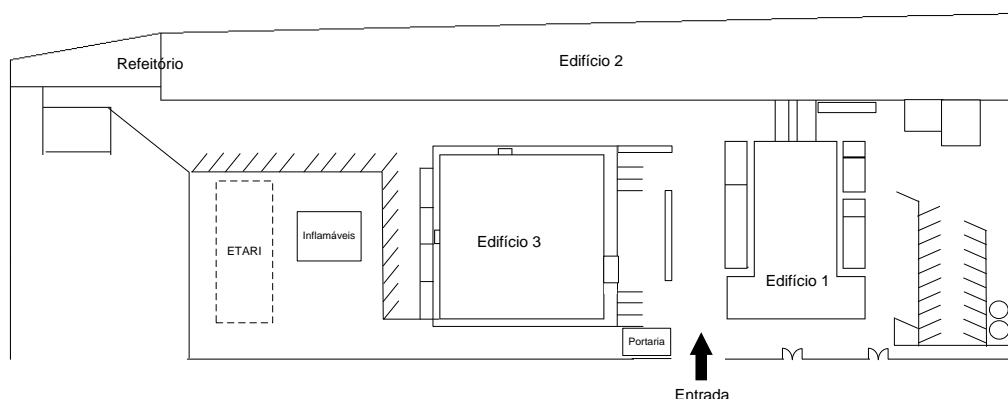


Figura 1.2 - Planta das instalações da empresa Laboratórios Vitória [12]

As instalações são atualmente compostas por três edifícios: o edifício 1 constituído pela secção dos injetáveis, pela direcção farmacêutica, engenharia industrial, direcção técnica e garantia de qualidade; o edifício 2 pelas secções dos semisólidos, líquidos, sólidos não orais, sólidos orais e ainda controlo de qualidade e armazéns de matéria-prima e material embalagem; o edifício 3 pelos serviços administrativos, informáticos, marketing, logística e financeiros e armazém de produto acabado.

Atualmente, os Laboratórios Vitória são constituídos por 182 colaboradores, distribuídos pela área produtiva, administrativa e comercial [12].

Os laboratórios estão dotados de instalações fabris com tecnologias de vanguarda, especializadas no fabrico de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semisólidas, tais como [14]:

1. Comprimidos e cápsulas
2. Soluções orais repartidas em 2 tipos de acondicionamento: frasco e ampola
3. Soluções injetáveis de pequeno volume
4. Supositórios e óvulos
5. Pomadas, geles e cremes

A unidade industrial tem mantido o volume de produção nos últimos anos, produzindo em 2014 9.389.001 unidades. O Grupo FAES FARMA, segundo uma estratégia racionalizada por forma farmacêutica e dimensão de lote, aposta na produção nos Laboratórios Vitória constituindo atualmente a produção para a FAES FARMA, cerca de 53% do total de unidades produzidas, seguida da produção própria correspondente ao portefólio dos medicamentos dos Laboratórios Vitória com 33% e a produção para terceiros com cerca de 14% [12].

A repartição do volume de produção em 2014 por tecnologia de fabrico e/ou forma farmacêutica é a indicada no figura 1.3.

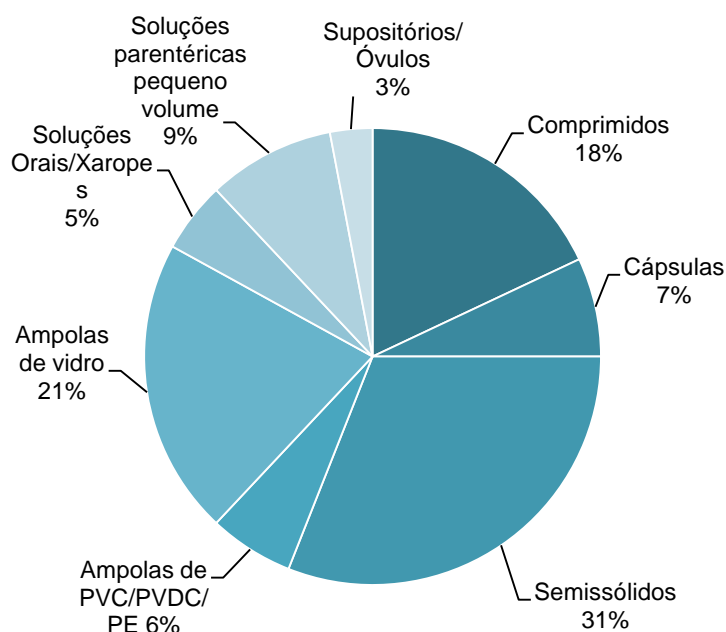


Figura 1.3 - Volume de produção por forma farmacêutica em 2014 [12]

1.3. Formas farmacêuticas

As formas farmacêuticas foram desenvolvidas para facilitar a administração de medicamentos a pacientes de faixas etárias diferentes ou em condições especiais, e para permitir seu melhor aproveitamento. Além disso, a forma farmacêutica relaciona-se à via de administração que vai ser utilizada, que pode ser, por via oral, retal, parental, sublinguais e bucais, retal, vaginal, ocular, nasal, ótica, inalação, tópica, entre outras [15].

- **Soluções injetáveis de pequeno volume**

As soluções injetáveis são formas farmacêuticas com via de administração parenteral e como tal deverão ser produtos estéreis, apirogênicos (ausência de produtos do metabolismo como bactérias e fungos que podem causar febre), isotônicos e com pH próximo do pH sanguíneo, aproximadamente 7, isentos de partículas [16].

A via de administração parenteral está associada a uma rápida ação do medicamento, tanto em situações de emergência onde não existe cooperação do paciente, inconsciente ou impossibilitado de aceitar ou tolerar outros medicamentos por via oral, ou quando o medicamento não é eficaz por meio de outras vias [17].

O fabrico de produtos estéreis, como é o caso das soluções injetáveis, está sujeito a requisitos especiais visando minimizar os riscos de contaminação microbiológica, por partículas e pirogênica, em particular a contaminação por endotoxinas [16, 18].

As endotoxinas são lipopolissacarídeos (LPS), constituintes das membranas das bactérias Gram-negativas. Estes lipopolissacarídeos têm uma elevada atividade biológica que provoca uma reação pirogênica (febre) em todos os mamíferos incluindo o Homem e constituem-se na mais significativa fonte de pirogênico para a indústria farmacêutica [19, 20].

A embalagem primária, em contato direto com o produto, deve ser considerada um dos elementos importantes no controlo da contaminação. No caso de produtos estéreis como soluções injetáveis, qualquer contaminante presente na embalagem torna-se crítico [18]. Assim na produção de soluções injetáveis de pequeno volume é essencial o processo de despirogenização de material de acondicionamento primário.

Os principais tipos de material de embalagem utilizados no acondicionamento de soluções injetáveis de pequeno volume são o vidro e o plástico. O acondicionamento de preparações injetáveis pode ser realizado em frasco, ampola ou bolsa [18].

- **Supositórios e óvulos**

Os supositórios são preparações sólidas unitárias. A forma, o volume e a consistência são adaptados à administração por via rectal. Contêm uma ou várias substâncias ativas dispersas ou dissolvidas num excipiente simples ou composto que, conforme os casos, é solúvel ou dispersível em água ou funde à temperatura corporal. Podem eventualmente ser utilizados, como excipientes, diluentes, absorventes, tensioativos, lubrificantes, conservantes antimicrobianos e corantes autorizados pela Autoridade nacional [21, 22].

Os óvulos são preparações sólidas unidose. São de forma variável, mas geralmente ovoide; o volume e a consistência estão adaptados à administração por via vaginal. Contêm uma ou várias substâncias ativas dispersas ou dissolvidas numa base apropriada que é, segundo os casos, solúvel ou dispersível na água, ou funde à temperatura corporal. Podem igualmente conter, se necessário, outros excipientes como agentes diluentes, absorventes, tensioativos, lubrificantes, conservantes antimicrobianos e corantes autorizados pela Autoridade competente [21, 22].

1.4. Normas e diretrizes

A Indústria Farmacêutica é reconhecida como uma das mais regulamentadas que se conhece, sendo que a legislação e os códigos ético-deontológicos em vigor, desde as fases mais precoces do desenvolvimento de medicamentos, permitem garantir o controlo rigoroso dos processos, cujos resultados visam disponibilizar terapêuticas que permitam o tratamento mais adequado dos doentes e melhoria global em termos de Saúde Pública [23]. Como principais documentos que regulamentam, informam e uniformizam todos os procedimentos e técnicas que intervêm no processo de produção destes produtos existem as Boas Práticas de Fabrico, as normas da *International Organization for Standardization* (ISO) e as Farmacopeias de vários países, em constante atualização.

A entidade reguladora responsável pela regulamentação e supervisão da atividade farmacêutica, em Portugal, é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, IP). Este organismo avalia o cumprimento da conformidade regulamentar a cada 3 anos (no mínimo), emitindo um certificado de cumprimento das normas BPF e concede a autorização para que um medicamento seja colocado no mercado, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) [24].

De forma semelhante, a aprovação de introdução no mercado de medicamentos nos Estados Unidos da América é efetuada pela *Food and Drug Administration* (FDA).

É de extrema importância cumprir e manter padrões de segurança e controlo ao longo de todas as fases (desenvolvimento, produção, distribuição e venda de medicamentos), pois só assim se garante que são seguros e em conformidade com os requisitos da autorização de comercialização. Assim a qualidade de um medicamento não é da exclusiva responsabilidade do setor industrial farmacêutico, sendo partilhada por todas as partes envolvidas, desde fornecedores, distribuidores, farmácias até ao consumidor final. A falta de qualidade gera custos tais como reclamações, perda de clientes, reposições de produtos que devem ser efetuados sem custo para o cliente, ações judiciais contra a empresa que forneceu produtos sem qualidade, etc. [25].

Devido à necessidade de garantia da eficácia e segurança dos produtos oferecidos aos consumidores e de forma a atingir o conceito de qualidade é necessária a implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) corretamente implementado e abrangente que englobe Boas Práticas de Fabrico e Gestão de Risco de Qualidade [26].

As BPF, tradução do termo original GMP (*Good Manufacturing Practices*), constitui-se como: “conjunto de normas obrigatórias que estabelece e padroniza procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cujo objetivo é assegurar a produção de um produto farmacêutico de forma segura, estável e eficaz” [27].

As BPF como parte do sistema de gestão de qualidade asseguram que os produtos são produzidos e controlados com as normas de qualidade adequadas à utilização pretendida, conforme exigido pela AIM. Os requisitos básicos das BPF determinam que [26]:

- Todos os processos de fabrico devem estar definidos, revistos regularmente e demonstrar ser capaz de fabricar medicamentos de forma consistente, com a qualidade exigida e em conformidade com a sua especificação;
- As etapas críticas de processos de fabricação e alterações significativas devem ser validadas;
- As áreas de produção devem possuir infraestrutura, que inclua: pessoal qualificado e convenientemente treinado, instalações, equipamentos, materiais, serviços, armazenamento e transporte adequados, procedimentos aprovados e escritos de maneira clara e objetiva, além de estrutura para controle de processos;
- Os procedimentos e instruções são escritos num formulário de instrução de forma clara e inequívoca;
- O equipamento deve ser instalado de forma a sere facilmente limpo e esterilizado, para que se possa minimizar ao máximo o risco de contaminação cruzada que influencia a qualidade do fármaco;
- Os equipamentos devem ser limpos seguindo instruções detalhadas e posteriormente armazenados de forma a manter a condição de limpeza;
- Deve haver registo de todas as fases do processo de fabricação, incluindo a respetiva distribuição, para demonstrar que estas foram devidamente cumpridas e que a quantidade e a qualidade do medicamento estão de acordo com o estabelecido;
- Quaisquer desvios significativos são integralmente registados, investigados com o objetivo de determinar a causa base e correções adequadas e medidas preventivas implementadas;
- Reclamações sobre a qualidade dos produtos devem ser avaliadas e encontradas as possíveis causas desses defeitos. Posteriormente devem ser tomadas medidas de melhoria, de forma a não ocorrerem reincidências.

1.5. Gestão de Risco

Atualmente o conceito de risco é definido, segundo a norma ISO/IEC 51 [28] como a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e a gravidade desse dano. No entanto, alcançar um entendimento partilhado da aplicação da gestão dos riscos entre diversos intervenientes é difícil, porque cada interveniente poderá identificar diferentes danos potenciais, conferir uma probabilidade diferente a cada dano que ocorra e atribuir gravidades diferentes a cada dano. No que se refere a produtos farmacêuticos, embora exista uma grande variedade de intervenientes, incluindo doentes e médicos, bem como o governo e a indústria, a proteção do

doente através da gestão dos riscos para a qualidade deve ser considerado de primordial importância [29].

O fabrico e uso de um fármaco (medicamento), incluindo os seus componentes implicam necessariamente um certo grau de risco. É importante entender que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo o ciclo de vida do produto, de modo a que as características que são relevantes para a qualidade do fármaco (medicamento) permaneçam consistentes com as que são utilizadas nos estudos clínicos. Uma abordagem eficaz da gestão dos riscos de qualidade pode garantir ainda melhor a alta qualidade do fármaco (medicamento) para o doente, fornecendo um meio proactivo para identificar e controlar possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento e o fabrico. Além disso, o emprego da gestão dos riscos de qualidade pode melhorar a tomada de decisões se surgir um problema de qualidade. Uma gestão dos riscos de qualidade eficaz pode facilitar decisões melhores e mais informadas, pode fornecer órgãos reguladores com maior garantia da capacidade de uma empresa lidar com riscos potenciais e pode afetar benéficamente a extensão e nível de uma supervisão reguladora direta [29].

Ao longo da última década, o conceito de Gestão do Risco, tem vindo a assumir-se cada vez mais essencial para o desenvolvimento de cada nova entidade terapêutica. As Autoridades de Saúde têm publicado legislação e orientações diversas enfatizando a importância da gestão do risco não apenas na obtenção da Autorização de Introdução no Mercado mas também e, em especial, durante todo o ciclo de vida do medicamento [30].

Dois princípios chave de gestão dos riscos de qualidade são [29]:

- i. A estimativa dos riscos para a qualidade deve basear-se no conhecimento científico, experiência com o processo e indicações com a proteção do paciente;
- ii. O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão dos riscos de qualidade deve ser proporcional ao nível de risco.

A gestão dos riscos de qualidade é um processo sistemático para a avaliação, o controlo, a comunicação e a revisão de riscos para a qualidade de um fármaco (medicamento) em todo o ciclo de vida do produto [29].

1.5.1. Métodos e ferramentas de gestão de riscos

Existem diferentes métodos e ferramentas de gestão de riscos que podem ser utilizados na gestão e avaliação de riscos da qualidade, destacando-se as mais comuns no setor da saúde [29, 31]:

- Diagrama de causa e efeito
- Análise de modos de falha e seus efeitos (FMEA)
- Análise de árvores de falhas (FTA)
- Análise de perigos e pontos críticos de controlo (HACCP)

Diagrama de Causa e efeito

Diagramas causa e efeito ou diagramas Ishikawa, também conhecidos diagramas espinha de peixe pela sua aparência (na forma gráfica) são usados para listar de forma sistemática as diferentes causas que podem ser atribuídas a um efeito (problema). Um diagrama causa e efeito pode ajudar na identificação das causas de um processo sair fora do controle [29, 30, 31].

O diagrama causa e efeito é uma ferramenta simples, rápida, intuitiva que pode ajudar na identificação das razões de um processo sair fora de controle mas só pode ser utilizada dentro das suas limitações. O diagrama apenas permite uma seleção qualitativa das causas que podem provocar um determinado efeito e não de forma quantitativa, não classifica causas de acordo com a sua importância [29, 30, 31].

Análise de modos de falha e seus efeitos (FMEA)

Análise do modo e efeito de falha, conhecida como FMEA, é um método sistemático de identificação, avaliação e prevenção de falhas que podem ocorrer num projeto, processo, sistema ou serviço antes de ocorrer. Deste modo a FMEA melhora a confiabilidade do produto e reduz os custos de concepção e fabrico [31].

Uma FMEA pode ser descrita como um grupo sistemático de atividades com o objetivo de reconhecer e avaliar falhas que podem acontecer num produto ou processo, seus efeitos e causas e identificar as ações que possam eliminar ou reduzir a falha potencial e documentar o processo [32].

Este método pode ser aplicado tanto no desenvolvimento do projeto do produto como do processo. As etapas e a maneira de realização da análise é a mesma, ambas diferenciando-se somente quanto ao objetivo. Assim as análises FMEA's são classificadas em dois tipos [31 , 32]:

- FMEA de projeto em que o foco é especialmente na fraqueza e deficiência do projeto que podem afetar negativamente a segurança e desempenho.
- FMEA de processo em que o foco é modos de falha causados por deficiências ou potenciais problemas com o processo de manufatura.

A FMEA é constituída pela determinação de 3 parâmetros: severidade (S), ocorrência (O) e detecção (D). A severidade é o resultado do efeito, ou seja, avalia a situação na operação que sente o efeito potencial da falha. A ocorrência classifica a probabilidade da falha acontecer, considerando os controles de prevenção quando existentes. A detecção classifica qual é a capacidade de se detetar o modo de falha [31].

Após definidos os valores de severidade, ocorrência e detecção deve-se calcular o Número de Prioridade de Risco (NPR). Para isto, basta multiplicar o número de cada um dos critérios: severidade x ocorrência x detecção [32].

A FMEA sendo uma ferramenta quantitativa define um número de prioridade de risco que expressa a gravidade de cada falha. Desta forma a empresa pode priorizar os riscos mais graves

e investir de forma mais eficiente na melhoria do processo, minimizando ou até mesmo eliminando-os [32].

A FMEA pode ser aplicada a equipamentos e instalações, e identifica elementos/operações no sistema que o tornam vulnerável, permite a melhoria de produtividade, uma vez que reduz falhas, o desperdício, redução de custos, a decomposição metodicamente da análise de processos complexos em etapas geríveis, aumento da confiabilidade do produto, redução do tempo de desenvolvimento do produto e ciclo de *design*, evitar que problemas passados ocorram novamente [31, 32].

Uma das maiores críticas a respeito do uso do FMEA é o tempo elevado para a sua execução, uma vez que é um processo que implica um estudo e conhecimento aprofundado do projeto/processo.

Análise de árvore de falhas (FTA)

A ferramenta FTA é um método dedutivo, descendente, de análise de design e performance do sistema. Trata-se de especificar uma falha de nível superior do sistema a analisar, seguido de identificação de todos os elementos associados no sistema que poderiam causar o problema superior. Ao determinar as causas subjacentes, as ações corretivas podem ser identificadas a fim de evitar ou diminuir os efeitos das falhas. Os resultados são representados pictoricamente na forma de uma árvore de modos de falhas [31].

A FTA pode ser usada para definir o caminho para a causa raiz da falha. Pode utilizar-se a FTA para investigar denúncias ou desvios de forma a compreender totalmente a causa raiz e garantir que as melhorias pretendidas resolvem o problema na sua totalidade e não conduzem a outros problemas (ou seja, resolvem um problema mas originam um problema diferente). A análise da árvore de falhas é uma ferramenta eficaz para avaliar de que forma os diversos fatores afetam uma determinada questão. A saída da FTA inclui uma representação visual do modo de falhas. É útil tanto na avaliação de riscos como no desenvolvimento de programas de monitorização [29].

Análise de perigos e pontos críticos de controlo (HACCP)

A HACCP é uma ferramenta sistemática, proactiva e preventiva para assegurar a qualidade, confiabilidade e segurança do produto. É uma abordagem estruturada que aplica princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar, prevenir, e controlar o risco ou a(s) consequência(s) adversa(s) de perigo(s) resultantes da conceção, desenvolvimento, produção e uso de produtos [29].

A HACCP consiste das sete etapas seguintes [29]:

- (1) Realizar uma análise dos perigos e identificar medidas preventivas para cada etapa do processo;
- (2) Determinar os pontos críticos de controlo;

- (3) Estabelecer limites críticos;
- (4) Estabelecer um sistema para monitorizar os pontos críticos de controlo;
- (5) Estabelecer ações corretivas a serem adotadas quando a monitorização indica que os pontos críticos de controlo não se encontram controlados;
- (6) Estabelecer um sistema para verificar que o sistema HACCP está a funcionar de forma eficaz;
- (7) Estabelecer um sistema de manutenção de registos.

A HACCP poderá ser usada para identificar e gerir riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos (incluindo contaminação microbiológica) desde a produção, aquisição e manuseamento de matéria-prima até ao fabrico, distribuição e consumo do produto final. A saída da análise HACCP é informação de gestão dos riscos que facilita a monitorização de pontos críticos, não apenas no processo de fabrico mas também em outras fases do ciclo de vida [29, 31].

1.6. *In process control* (IPC)

In process control (IPC) são verificações que são realizadas antes do processo de fabrico estar concluído. O objetivo do IPC é monitorizar, e se necessário ajustar, os parâmetros do processo por forma a garantir que o produto está de acordo com as especificações estabelecidas. Isto pode incluir também controlo de equipamento e do ambiente. Assim IPC proporciona não só o controlo do processo, como também a garantia de qualidade. Os testes devem ser efetuados e documentados durante todas as etapas do processo de fabrico, e em intervalos de tempo pré-definidos [33].

Na tabela 1.1 estão representados alguns exemplos de parâmetros que são monitorizados e controlados em testes IPC.

Tabela 1.1 - Exemplos de testes IPC [33]

| | |
|-------------------------------------|--|
| Parâmetros Físicos | Temperatura, pressão, desagregação, friabilidade, peso, dureza, espessura, viscosidade, pH |
| Características qualitativas | Impurezas, cor, forma, integridade |

Os ensaios de controlo em processo são efetuados num local próprio para o efeito, ou podem ser realizados na área de produção, desde que não comporte qualquer risco para a produção. Deve ser estabelecido um plano de amostragem, que identifique os passos e/ou locais de amostragem, bem como o a dimensão e a frequência da amostragem.

1.7. Validação e qualificação

Segundo a FDA, a validação do processo é definida como: “evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade” [34].

Segundo o manual da União Europeia (UE) de BPF [4], a validação é definida como “verificação documentada de que o processo, funcionando dentro dos parâmetros estabelecidos, se comporta de forma eficaz e reprodutível para produzir um medicamento que satisfaça as especificações e características de qualidade preestabelecidas”. Qualificação é definida como a ação de provar que qualquer equipamento funciona corretamente e leva aos resultados esperados. A validação normalmente incorpora o conceito de qualificação.

É uma exigência das BPF que os fabricantes identifiquem o trabalho de validação de processos e metodologias para comprovar que os pontos críticos das operações estão sob controle [4].

Testes ao produto acabado por si só não garantem a qualidade do produto. Validação do processo é um elemento chave que assegura a segurança e qualidade do produto e portanto um componente fundamental do sistema de qualidade utilizado por fabricante de produtos farmacêuticos [1].

Toda a etapa do processo produtivo deve ser validada, inclusive o processo de embalagem, utilidades, equipamentos, produto, métodos de teste, limpeza, controle de alterações (*change control*) [4].

Da mesma forma que as empresas devem documentar todo o histórico do processo de um produto, as suas especificações e as suas diversas atividades descritas em procedimentos operacionais padrão, as respectivas alterações também devem ser registradas e geridas, pois mudanças podem gerar impactos em processo, estudos de validação e em sistemáticas relacionadas à gestão da qualidade [2, 4, 35].

Quaisquer alterações significativas, das instalações, utilidades, equipamento, processos, reagentes, componentes do produto, método de produção ou testes passíveis de afetar a qualidade do produto ou a reprodutibilidade do processo, devem ser documentadas e o impacto no estado validado avaliado, incluindo uma avaliação de risco. A necessidade e extensão de requalificação e revalidação devem ser determinadas [2, 4, 35].

Todas as atividades de qualificação e validação devem ser planejadas. Os elementos chave de um programa de validação devem ser claramente definidos e documentados num plano mestre de validação (PMV) ou documentos equivalentes. O PMV deve consistir num documento de síntese que seja breve, conciso e claro e deve conter dados sobre, pelo menos, o seguinte [2, 4]:

- a) Política de validação e qualificação;
- b) Estrutura organizacional das atividades de validação e qualificação;
- c) Resumo de instalações, sistemas, equipamento e processos a validar e qualificar;

- d) Controlo de alterações e gestão de desvios;
- e) Orientação no desenvolvimento de critérios de aceitação;
- f) Referência a documentos existentes;
- g) Estratégias de qualificação e validação, incluindo requalificação, se aplicável.

De acordo com o manual da UE de BPF e recomendação da FDA deve ser estabelecido um protocolo escrito que especifique a forma como a qualificação e a validação serão realizadas. O protocolo deve especificar o processo a ser validado, o objetivo e duração da validação, os equipamentos a serem utilizados no processo, os dispositivos a qualificar, as etapas críticas, os dados a recolher, o número de lotes a serem incluídos no estudo e os critérios de aceitação, parâmetros do processo a serem monitorizados e métodos de controlo e monitorização, considerações de manutenção e calibração, critérios de revalidação. [2, 4, 27, 36].

1.7.1. Tipos de validação

Normalmente a validação do processo deve estar concluída antes do medicamento entrar no mercado para venda (validação prospetiva), quando tal não é possível, deve ser feita a validação durante as várias etapas de produção (validação concorrente). No caso de processos que sejam utilizados há já algum tempo existe um terceiro tipo de validação, validação retrospectiva [2, 4, 37].

Numa **validação prospetiva** a validação é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, geralmente em lote piloto. É considerado o estudo de validação de processo ideal. Deverá ser acompanhado um número mínimo de três lotes/ciclos consecutivos para que se constitua a validação do processo [2, 4, 37].

No caso da **validação concorrente** a validação é realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda [2, 4, 37].

A **validação retrospectiva**, uma vez que é baseada em dados históricos de fabrico, ensaios e controlo de lotes, é apenas aplicável a processos que estejam em uso, e bem estabelecidos. É realizada através da avaliação da documentação de ordens de produção sequenciais (mínimo 10 a 30 lotes consecutivos) e que não apresentaram qualquer tipo de falha, desvios ou não-conformidades nos seus processos, ou mesmo que não apresentaram qualquer tipo de alteração de composição, além dos seus procedimentos e equipamentos permanecerem inalterados [2, 4, 38]. Segundo o manual da UE de BPF atualmente esta validação não é mais considerada uma abordagem aceitável [4].

1.7.2. Etapas de uma Validação

A validação do processo deve recolher e avaliar os dados desde a fase de *design* do processo até à produção comercial. Validação do processo envolve uma série de atividades que

ocorrem durante o ciclo de vida do produto e do processo. As atividades de validação de processo dividem-se em três etapas [1, 38]:

1. *Design* do processo: o processo de fabricação comercial é definido durante esta fase com base no conhecimento adquirido através do desenvolvimento e atividades de *scale-up*.
2. Processo de qualificação: durante esta fase, o *design* do processo é avaliado para determinar se o processo é capaz de fabricação comercial reproduzível.
3. Verificação contínua do processo: segurança na continuidade é adquirida durante a produção de rotina que o processo permanece num estado de controlo.

As principais etapas e as respetivas atividades são esquematizadas na figura 1.4 e descritas de seguida:

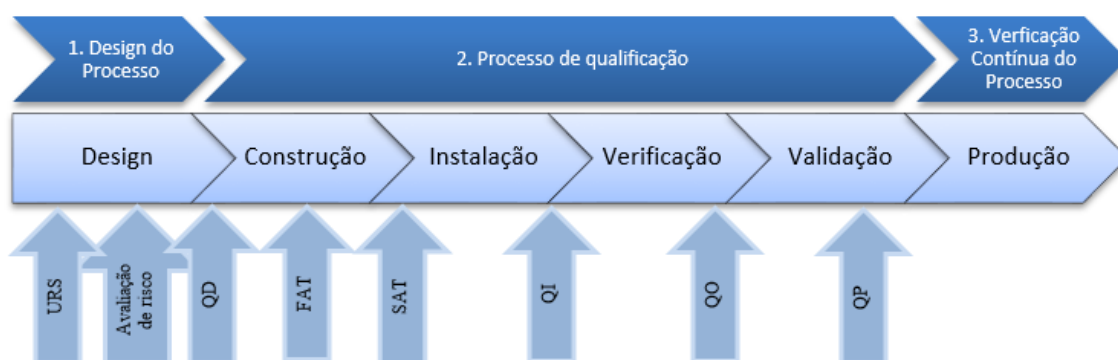


Figura 1.4 - Ciclo de vida da validação do processo entre os três estágios (adaptado de [39])

Especificação dos requisitos do utilizador (URS)

Devem ser definidos requisitos relativamente aos aspetos relevantes para o produto, processo, operação, instalação, equipamento. Esses requisitos são: funções do sistema (sistemas de controlo, alarmes), *design*, construção e instalação, segurança, calibração e manutenção preventiva, procedimentos escritos, formação, serviços (vapor, ar comprimido, etc.). Os requisitos podem ser documentados na especificação dos requisitos do utilizador (URS) [4, 40].

Qualificação de *design* (QD)

O próximo elemento na qualificação de equipamentos, instalações, utilidades ou sistemas é a QD, sendo que a sua conformidade com as BPF, URS e normas legais aplicáveis devem ser demonstradas e documentadas. Permite a deteção de falhas no *design* antes da implementação ou construção do sistema. É um exercício documental – não inclui verificações feitas ao equipamento, mas apenas à documentação de *design* (projeto) [1, 4, 40].

Testes de aceitação de fábrica (FAT) / testes de aceitação local (SAT)

Equipamento, especialmente se incorporar tecnologia nova ou complexa, pode ser avaliado no fornecedor antes de entrega ao cliente (FAT). O vendedor testa o sistema de acordo com os planos de testes aprovados e requisitos de especificações do cliente para mostrar que o sistema está pronto a ser instalado e testado no local (SAT). Quando apropriado e justificado, pode ser realizada revisão documental e alguns testes em FAT sem necessidade de repetir os mesmos testes no local de fabrico nas fases de QI/QO, se poder ser demonstrado que a funcionalidade não é afetada pelo transporte ou instalação [4, 30, 41].

Qualificação de instalação (QI)

Consiste na verificação documentada de que as instalações, os sistemas e o equipamento, conforme instalados ou alterados, estão conforme as especificações de *design* e recomendações do fabricante. A QI deve incluir as seguintes atividades: verificação de existência de documentação, manuais, da correta instalação de equipamento, canalização, serviços e instrumentação e da conformidade com desenhos e P&I, de materiais de construção, da etiquetagem do equipamento e componentes, requisitos de calibração e manutenção e recolha e comparação de instruções operacionais e do fornecedor [4, 36, 37, 40].

Qualificação de operação (QO)

É o processo de obtenção e evidência documental que o equipamento instalado demonstra operar dentro dos limites predeterminados quando utilizado de acordo com os seus procedimentos operacionais [4].

O funcionamento do equipamento é verificado através da realização de testes funcionais e segurança especificados no protocolo (testes de operação, alarmes, testes de paragens de emergência e falha de energia, funcionamento correto de abertura/fecho das portas, interruptores e luzes, arranque/paragem das bombas, testes ao vácuo, teste de integridade e eficiência de filtros). Ainda nesta fase devem-se concluir os procedimentos de calibração, operacionais e de limpeza, formações dos operadores e requisitos de manutenção preventiva [1, 36].

Qualificação de desempenho ou de performance (QP)

É o processo de obtenção e evidência documental de que as instalações, os sistemas e o equipamento, após a etapa de instalação e operação, se comportam de forma eficaz e reprodutível, de acordo com os critérios de desempenho pré-determinados e, assim, produz o produto que cumpre especificações. A qualificação de desempenho deve incluir testes utilizando materiais da produção ou simulados a partir do conhecimento do processo ou equipamento em causa, e ainda testes em limites operacionais máximas e mínimas e seleccionar os parâmetros críticos [1, 4, 36].

O equipamento, as instalações, utilidades e os sistemas devem ser avaliados com uma frequência apropriada para confirmar que permanecem num estado de controlo [4].

No final da conclusão de todas as atividades de validação, deve ser realizado um relatório final que deve resumir e referenciar todos os protocolos e resultados. Este relatório final deve ser revisto e aprovado pela equipa de validação e gestão adequada [4, 36].

1.8. Controlo estatístico do processo (CEP)

A forte concorrência atualmente existente, a par da consistência da qualidade exigida pelos clientes, implica que os processos produtivos sejam estáveis e que operem com um mínimo de variabilidade em torno dos valores alvo ou nominais das características da qualidade. O controlo estatístico do processo (CEP), do termo inglês *Statistical Process Control* (SPC), permite monitorizar o comportamento do processo através de cartas de controlo estatístico, reduzir a variabilidade e determinar, a partir de estimativas dos parâmetros do processo, se este é capaz de produzir de acordo com especificações pré-definidas [42].

No entanto, mesmo que o processo seja bem concebido, desenvolvido e implementado, os dados referentes a uma determinada característica da qualidade não apresentam sempre o mesmo valor, pois existem várias fontes de variação que afetam o processo, tais como equipamento, matéria-prima, mão-de-obra, meio ambiente, métodos e metrologia [42].

Para gerir adequadamente um processo numa ótica de melhoria contínua, é fundamental identificar as causas de variação, existindo dois tipos de causas: as causas comuns e causas especiais [42].

As causas comuns são causas aleatórias, ou seja, os valores individuais de uma determinada característica são diferentes mas o seu conjunto segue um certo padrão que pode ser descrito por uma distribuição estatística bem definida. Estão sempre presentes, em maior ou menor grau, por serem intrínsecas aos processos (variações naturais). Quando num processo apenas estão presentes causas comuns, diz-se que o processo se encontra sob controlo estatístico [43, 44].

A eliminação e redução destas causas baseiam-se fundamentalmente em alterações mais ou menos significativas no processo, nomeadamente, novas máquinas e equipamentos, mudança de fornecedores, alteração de métodos de trabalho, que deverão ser assumidas pela gestão [43, 44].

As causas especiais são variações não aleatórias, esporádicas que resultam de alterações irregulares e instáveis dos parâmetros que influenciam o processo. Diz-se que um processo está “fora de controlo estatístico” quando estão presentes causas especiais, as quais provocam, de um modo geral, variações bastante superiores às provocadas pelas causas comuns [42].

A deteção e remoção das causas especiais são geralmente feitas por operacionais mais diretamente relacionados com o processo [42].

1.8.1. Cartas de controlo

Uma carta de controlo pode definir-se como uma representação gráfica que mostra a evolução ao longo do tempo de uma estatística referente a uma determinada característica de qualidade com os limites superior (LSC) e inferior (LIC) de controlo estatístico e a linha central (LC). Num processo sob controlo estatístico o padrão deve ser perfeitamente aleatório no intervalo compreendido entre os limites de controlo [42].

Existem dois tipos de cartas, utilizadas no controlo estatístico do processo, que se designam por cartas *de controlo de variáveis* e cartas *de controlo de atributos* [42].

- **Cartas de controlo de variáveis**

São usadas sempre que seja economicamente viável o controlo de características medidas numa escala contínua (dimensões, peso). Este tipo de cartas são utilizadas aos pares dado a dispersão da população não depender unicamente da medida de tendência central, uma para controlar o parâmetro de localização e outro para controlar o parâmetro de dispersão da população [42].

As equações que possibilitam o cálculo dos limites superior e inferior de controlo estatístico e a linha central, considerando a dimensão da amostra constante (n) e o número de amostras (m), estão representadas na tabela 1.2.

Tabela 1.2- Limites das cartas de controlo de variáveis e da linha central [42]

| | Carta | LIC | LC | LSC |
|--|-------------|---|-----------------|---|
| Média e Amplitude Cartas \bar{X} e R | \bar{X} | $\bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$ | $\bar{\bar{X}}$ | $\bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$ |
| | R | $D_3 \bar{R}$ | \bar{R} | $D_4 \bar{R}$ |
| Média e Desvio Padrão Cartas \bar{X} e S | \bar{X} | $\bar{\bar{X}} - A_3 \bar{S}$ | $\bar{\bar{X}}$ | $\bar{\bar{X}} + A_3 \bar{S}$ |
| | S | $B_3 \bar{S}$ | \bar{S} | $B_4 \bar{S}$ |
| Média e Variância Cartas \bar{X} e S^2 | \bar{X} | $\bar{\bar{X}} - \sqrt{\frac{\bar{S}^2}{n}}$ | $\bar{\bar{X}}$ | $\bar{\bar{X}} + \sqrt{\frac{\bar{S}^2}{n}}$ |
| | S^2 | $\frac{\bar{S}^2}{n-1} \chi^2_{(1-\frac{\alpha}{2});n-1}$ | \bar{S}^2 | $\frac{\bar{S}^2}{n-1} \chi^2_{\alpha/2;n-1}$ |
| Mediana e Amplitude Cartas \tilde{X} e R | \tilde{X} | $\bar{\bar{X}} - \tilde{A}_2 \bar{R}$ | $\bar{\bar{X}}$ | $\bar{\bar{X}} + \tilde{A}_2 \bar{R}$ |
| | R | $D_3 \bar{R}$ | \bar{R} | $D_4 \bar{R}$ |
| Observações Individuais e Amplitudes Móveis Cartas X e MR | X | $\bar{\bar{X}} + \frac{3\overline{MR}}{d_2}$ | $\bar{\bar{X}}$ | $\bar{\bar{X}} + \frac{3\overline{MR}}{d_2}$ |
| | MR | $D_3 \overline{MR}$ | \overline{MR} | $D_4 \overline{MR}$ |

Os valores $A_2, A_3, B_3, B_4, D_3, D_4$ e d_2 são fatores usados na construção das cartas de controlo de variáveis, que variam conforme a dimensão da amostra [42].

São utilizadas as cartas de controlo da Média e Amplitude quando a dimensão da amostra não é superior a 10. Para características com dimensão de amostra superior à referida é aconselhável utilizar a carta da Média juntamente com a do Desvio Padrão. A Carta da Mediana pode ser utilizada como alternativa à carta de controlo da Média. Nos casos em que a dimensão de amostra é composta apenas por uma única observação individual usam-se cartas de controlo de observações individuais e amplitudes móveis. Neste último caso recorre-se a amostras “fictícias” constituídas por observações consecutivas (a amplitude móvel) [42].

- **Cartas de controlo de atributos**

Na indústria, as características nem sempre podem ser expressas numa escala contínua, assumindo valores discretos, como o número de unidades não conformes detetadas numa linha de produção ou o número de defeitos encontrados numa ou mais unidades do produto. Deste modo torna-se necessário especificar o que se considera um defeito bem como os critérios que permitem classificar uma unidade como não conforme. No caso de variáveis discretas, como o desvio padrão é, somente, função da média e da dimensão da amostra, é apenas construída uma carta de controlo.

Apresentam-se na tabela 1.3, as equações para as linhas centrais e os limites de controlo das cartas de controlo de atributos.

Tabela 1.3 – Limites das cartas de controlo de atributos e linha central [42]

| | LIC | LC | LSC |
|---|--|------------|--|
| Carta p (Proporção de unidades não conformes) | $\max\left(0; \bar{p} - 3\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}\right)$ | \bar{p} | $\bar{p} + 3\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$ |
| Carta np (Número de unidades não conformes) | $\max(0; n\bar{p} - 3\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})})$ | $n\bar{p}$ | $n\bar{p} + 3\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})}$ |
| Carta c (Número de defeitos) | $\max(0; \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}})$ | \bar{c} | $\bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}}$ |
| Carta u (Número de defeitos por unidade) | $\max\left(0; \bar{u} - 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}\right)$ | \bar{u} | $\bar{u} + 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$ |

1.8.2. Capacidade do processo

As cartas de controlo mostram se o processo está ou não sob controlo estatístico. No entanto, é também necessário saber se o processo tem capacidade de produzir de acordo com as especificações estabelecidas para o produto.

Para avaliar a capacidade do processo considerou-se dois índices de capacidade: o índice de capacidade potencial, C_p e o índice de capacidade, C_{pk} . O índice C_p representa a dispersão do processo, ou seja, é definida como a razão entre a especificação para a característica da qualidade e a variabilidade desse processo. No entanto, este indicador não tem em conta se o processo se encontra centrado. Por esta razão, também é usual o cálculo do índice de capacidade do processo, que representa a proximidade da distribuição do limite mais próximo da especificação [42].

Assim, o índice C_p é definido, para casos em que a especificação é bilateral, por [42]:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad \text{Equação 1.1}$$

Em que LIE é o limite inferior da especificação e LSE é o limite superior da especificação e assumindo a distribuição Normal considera-se que a variação aceitável para o processo é de 6σ , significando que 99,73% dos valores de um parâmetro estão compreendidos entre $\mu \pm 3\sigma$, onde μ corresponde à média do processo e σ ao desvio padrão do processo [42].

O cálculo do índice C_{pk} é definido por [42]:

$$C_{pk} = \min((C_{pk})_I, (C_{pk})_S) \quad \text{Equação 1.2}$$

com

$$(C_{pk})_I = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad \text{Equação 1.3}$$

$$(C_{pk})_S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad \text{Equação 1.4}$$

Na tabela 1.4 é apresentada, de uma forma sucinta, as interpretações dos possíveis resultados obtidos nos índices de capacidade.

Tabela 1.4 - Interpretação para os índices de capacidade do processo

| Índice | Resultado | | Conclusão |
|----------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| C_p | < 1 | | Processo incapaz |
| | $1 \leq C_p < 1,33$ | | Processo relativamente capaz |
| | $\geq 1,33$ | | Processo potencialmente capaz |
| C_{pk} | $\leq 1,33$ | $C_{pk_I} \neq C_{pk_S}$ | Processo incapaz e descentrado |
| | | $C_{pk_I} \neq C_{pk_S}$ | Processo incapaz e descentrado |
| | $\geq 1,33$ | $C_{pk_I} \neq C_{pk_S}$ | Processo capaz mas descentrado |
| | | $C_{pk_I} = C_{pk_S}$ | Processo capaz e centrado |

2. Avaliação de riscos

2.1. Introdução

A avaliação dos riscos consiste na identificação de perigos e na análise e estimativa dos riscos associados à exposição a esses perigos. As avaliações dos riscos de qualidade principiam por uma definição adequada da descrição do problema ou da questão do risco [29].

Para definir claramente os riscos para efeitos da sua avaliação, são essenciais três etapas: identificação do risco, análise do risco e estimativa do risco [29].

A identificação do risco consiste na recolha de informações para identificar perigos relativos à questão do risco ou descrição do problema. O que fornece a base para as novas etapas do processo de gestão dos riscos de qualidade. Posteriormente é importante a análise do risco que é a estimativa do risco associada aos perigos identificados. É um processo qualitativo ou quantitativo de vinculação da probabilidade de ocorrência e gravidade de danos. Segue-se a estimativa do risco que compara o risco identificado e analisado com base em critérios de risco definidos. [29].

O resultado de uma avaliação dos riscos é uma estimativa quantitativa do risco ou a descrição qualitativa de uma gama de riscos. Quando o risco é expresso em termos quantitativos, é utilizada a probabilidade numérica. Alternativamente, o risco pode ser expresso através de descritores qualitativos, tais como “elevado”, “médio” ou “baixo”, que devem ser definidos da forma mais detalhada quanto possível. Por vezes é utilizado um “índice de risco” para definir melhor os descritores na classificação de riscos. Em avaliações quantitativas de riscos, uma estimativa do risco indica a probabilidade de uma consequência específica, dado um conjunto de circunstâncias geradoras de risco. Assim, uma estimativa quantitativa do risco é útil para uma consequência específica de cada vez. Em alternativa, algumas ferramentas de gestão dos riscos utilizam uma medida de risco relativo para combinar múltiplos níveis de gravidade e probabilidade numa estimativa global de risco relativo [29].

Uma abordagem de gestão de risco de qualidade deve ser utilizada para atividades de qualificação e validação. As decisões sobre o âmbito e a extensão da qualificação, como parte de um sistema de gestão de risco de qualidade, devem basear-se numa avaliação de risco, devidamente justificada e documentada das instalações, equipamentos, serviços e processos [4].

A avaliação de risco examina o impacto potencial nas operações BPF associadas ao uso de equipamentos e as medidas que reduzem esses riscos. A avaliação deverá ser efetuada por um grupo de técnicos qualificados e baseada num conhecimento do produto, processo e da natureza dos sistemas e componentes [31].

A avaliação de risco para a qualificação de instalações fabris e equipamentos é uma atividade ligada à fase de *design* do processo e que consiste na atribuição de um nível de risco,

baseada numa combinação do resultado do impacto e complexidade. Os resultados de uma avaliação de risco irão determinar os requisitos do processo de qualificação [31, 40].

A análise de impacto avalia o impacto do equipamento na qualidade, segurança e pureza do produto e na segurança de pessoas [31].

Uma avaliação de impacto do equipamento deve ser realizada antes de este ser comprado, recebido, instalado, comissionado e validado. São realizadas de modo a ser possível distinguir sistemas com um impacto direto na qualidade do produto daqueles que apresentem um impacto indireto ou nenhum impacto. A avaliação de impacto é realizada separadamente a nível do sistema e dos componentes individuais do mesmo. Deste modo, quando os sistemas e os seus componentes têm um impacto direto na qualidade do produto, ficam sujeitos ao processo de qualificação. Os sistemas que apresentem um impacto indireto ou nenhum impacto, assim como todos os componentes que não sejam considerados críticos para as BPF, ficam apenas sujeitos às boas práticas de engenharia (manutenção preventiva, etc.) [31].

A análise de complexidade descreve os riscos e controlos tecnológicos associados ao equipamento. Avalia o risco de fracasso devido à sofisticação técnica do equipamento e a relativa dificuldade de reparação e manutenção [31].

2.2. Metodologia

A elaboração da avaliação de risco tem por base um procedimento interno e um modelo de avaliação de risco de sistemas de suporte, máquinas e equipamentos presente em anexo A.1.

Esta avaliação ocorre em três fases:

1. A avaliação da influência de cada sistema na qualidade do produto num estado de anteprojecto – **Avaliação de impacto do sistema.**
2. A avaliação dos componentes de cada sistema de impacto direto e indireto na qualidade do produto – **Avaliação do impacto dos componentes do sistema.**
3. A revisão da concepção do projeto deverá ter uma avaliação estruturada caso o desenho das instalações, sistemas e componentes estejam de acordo com todas as expectativas operacionais e especificadas – **Avaliação de risco do sistema.**

1. Processo de avaliação de impacto do sistema

Inicialmente identifica-se o sistema, nome e número do sistema. A partir do momento em que os sistemas incluídos no projeto estejam definidos, poderá começar a avaliação de impacto a nível do sistema. Dependendo da complexidade dos sistemas, os subsistemas são avaliados separadamente e os limites dos sistemas são definidos.

A determinação do nível crítico é feita através de uma série de questões – preenchimento do modelo interno em anexo A.1. O sistema será classificado com tendo um “Impacto direto”, “Impacto indireto” ou “Sem impacto”.

2. Processo de avaliação de impacto dos componentes

Para os sistemas identificados como sistemas de impacto direto e indireto, serão nesta fase analisados quanto aos aspetos críticos dos seus componentes em relação às BPF. Enquanto sistemas de impacto direto e impacto indireto podem ter componentes não críticos, os sistemas sem impacto não apresentam componentes críticos. Para a execução desta avaliação poderão ser necessários os esquemas do projeto e a descrição dos processos. Como pré-requisito, os limites físicos do sistema deverão ser descritos e/ou indicados nos esquemas e desenhos do projeto.

Elaboração de uma lista, por sistema, de todos os componentes. Estes devem ser caracterizados com EMM, caso o sejam. Em seguida determinar-se os componentes críticos através das questões presentes no modelo interno em anexo A.1., classificando o componente como “Crítico” ou “Não crítico”.

Os componentes críticos são avaliados sobre a necessidade de calibração e/ou manutenção preventiva. Se a necessidade existir, estes componentes, ficaram abrangidos pelos procedimentos de calibração e gestão da manutenção.

3. Avaliação de risco do sistema

Aquando da avaliação de risco, devem ser classificados o impacto e a complexidade do equipamento de acordo com as matrizes seguintes, tendo em consideração os resultados obtidos das avaliações anteriores. A classificação das matrizes é descrita em anexo A.1.

Deste modo, uma classificação do risco advém da combinação destes dois fatores de impacto e complexidade [31]:

$$(A+B) \times (C+D) , \text{ sendo} \quad \text{Equação 2.1}$$

A = Impacto na Qualidade; B = Gestão de riscos (detetabilidade); C = Risco Tecnológico e D = Gestão de Risco Tecnológico

O resultado obtido classifica o risco que por sua vez está associado a um nível de risco com correspondência à necessidade de qualificação e validação de equipamentos, que se encontra na tabela 2.1.

Tendo em conta todas as estruturas, existentes na organização, obter-se-á uma estratificação, em quatro níveis, destas (equipamentos) quanto ao seu impacto na qualidade. Os resultados desta avaliação irão determinar a abordagem da qualificação durante um projeto. Na Figura 2.1 podemos observar complexidade versus Impacto associado à avaliação de risco e grau de qualificação requerido.

Tabela 2.1 - Requisitos de qualificação de acordo com a classificação de risco obtida (adaptado de [28])

| Classificação de Risco | Nível de risco | Qualificação | Validação |
|------------------------|----------------|--|---|
| 0 | 1 | Documentação de Instalação e autorização de utilização | Menor necessidade de controlo. |
| 1-3 | 2 | FAT/SAT; IQ | Sujeitos às Boas práticas de Engenharia. |
| 4-6 | 3 | IQ/OQ | Sujeitos às BPF: Operação, manutenção e calibração de acordo com procedimentos técnicos. Documentação de ações corretivas e preventivas e aplicação de procedimentos <i>change control</i> de acordo com procedimentos técnicos. |
| ≥ 7 | 4 | IQ/OQ/PQ | Sujeitos às BPF: Verificação de <i>performance</i> , manutenção e calibração de acordo com procedimentos escritos. Documentação de ações corretivas e preventivas, calibração e manutenção e aplicação de procedimentos <i>change control</i> de acordo com procedimentos técnicos. |

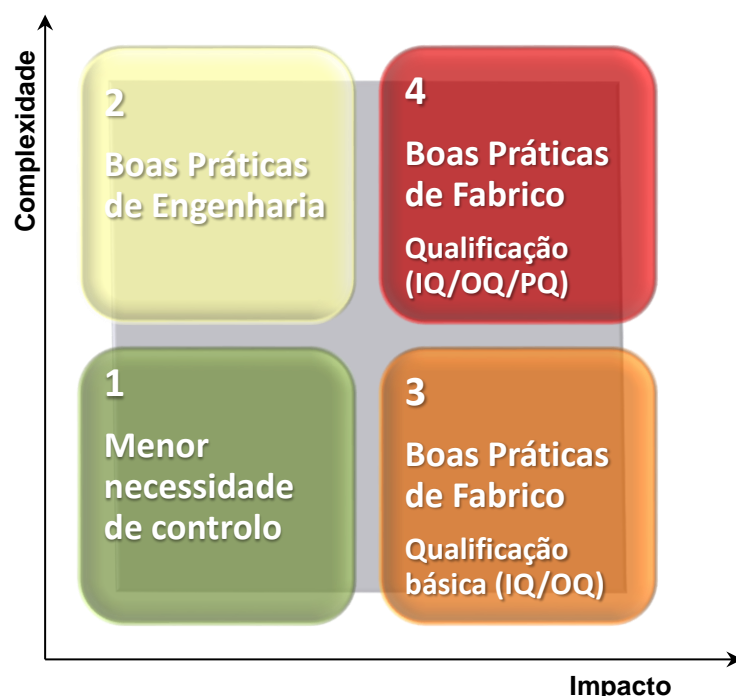


Figura 2.1 - Esquema da complexidade vs impacto associado à avaliação de risco e respetivo grau de qualificação requerido [40]

2.3. Resultados e discussão

Na tabela 2.2 é apresentado os resultados da avaliação de risco realizada aos equipamentos da secção dos injetáveis, controlo de qualidade e sólidos não orais e com correspondência à necessidade de qualificação e validação requerida. A valoração mais detalhada dos parâmetros para o cálculo do nível de risco para cada equipamento encontra-se em anexo A.2.

Após avaliação de risco aos equipamentos, verifica-se que todos, à exceção do medidor de pH, apresentam o nível de risco 4, o mais elevado correspondente a requisito de qualificação de IQ/OQ/PQ, uma vez que se tratam de equipamentos bastante complexos e com grande impacto na qualidade do produto.

O medidor de pH apresenta um nível de risco 3 uma vez que este instrumento serve apenas de monitorização de processo. Existe um outro equipamento de pH no sector do controlo de qualidade, e este sim, é um componente essencial de um processo ou procedimento BPF que permite aprovação ou reprovação de lote.

O planeamento de qualificação para os equipamentos listados a realizar futuramente, prioriza a máquina de verificar ampolas e o túnel de despirogenização, isto porque, de acordo com a classificação de risco calculada presente no anexo A.2, são os que apresentam maior valor.

A máquina de verificar ampolas é um equipamento com impacto direto na qualidade do produto uma vez que o equipamento avalia/inspeciona a conformidade da qualidade do produto em relação a normas ou regulamentações (controlo de partículas, nível de enchimento, cosmética e de estanquidade) e permite aprovação ou rejeição das unidades do lote. Uma falha neste sistema de controlo pode resultar na aceitação de produto não conforme e constituir perigo para a saúde. É um equipamento com grande complexidade tecnológica e de elevada sensibilidade e a sua reparação e manutenção requerem operações demoradas e especializadas apresentando um risco e gestão de risco tecnológico máximos.

O túnel de despirogenização é um equipamento com impacto direto na qualidade do produto uma vez que se trata de um equipamento de esterilização. São recolhidas amostras no final do processo de despirogenização para controlo de qualidade (2 em 60 000 amostras), no entanto as amostras não são representativas do lote e portanto uma eventual falha poderia não ser detetada resultando em falha noutros processos e procedimentos. Apresenta um risco e gestão de risco tecnológico máximos uma vez que é um equipamento com grande complexidade tecnológica e de elevada sensibilidade e a sua reparação e manutenção requerem operações demoradas e especializadas

É ainda de salientar que se verificar existirem normas de qualificação específicas para determinados equipamentos superiores ao calculado na avaliação de risco deve ser seguido essas normas.

Tabela 2.2 - Resultado do nível de risco calculado e respetivo requisito de qualificação exigido para o equipamento listado

| Secção | Equipamento | Nível de risco | Requisitos de Qualificação |
|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------------------|
| Injetáveis | Autoclave e Gerador de Vapor | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Túnel de despirogenização | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Balança | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Integrity test Palltronic | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Contador de partículas | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Estufa de esterilização | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Medidor pH | 3 | IQ/OQ |
| Injetáveis | Medidor Oxigénio | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Estufa de incubação | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Máquina de enchimento | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Máquina de lavar ampolas | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Injetáveis | Máquina de verificar ampolas | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Controlo de Qualidade | Autoclave Uniclave | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Controlo de Qualidade | Autoclave Sulzer | 4 | IQ/OQ/PQ |
| Sólidos não orais | Linha de acondicionamento de supositórios e óvulos | 4 | IQ/OQ/PQ |

3. Qualificação de equipamentos de esterilização e despirogenização

3.1. Introdução

Existe uma crescente variedade de produtos farmacêuticos de acordo com os seus fins terapêuticos. Determinados produtos farmacêuticos têm de ser estéreis, como injetáveis, preparações oftálmicas, soluções de hemodiálise, de aplicação nasal ou auricular [44].

Em formas farmacêuticas estéreis, o controlo de qualidade tem uma importância acrescida pois o estatuto de estéril está relacionado com o facto de a administração do medicamento ser feita por uma via onde existem poucas ou nenhuma defesas [16].

A esterilização é um processo utilizado para tornar um produto livre de microrganismos vivos, incluindo endósporos bacteriano¹. Um processo que mata ou elimina efetivamente contaminantes microbiológicos (como fungos, bactérias, vírus e príões) de uma superfície, equipamento, alimentos, medicamentos ou meio de cultura microbiológico e assim transformar produtos não estéreis em produtos estéreis, sem danificar a sua estabilidade e adequabilidade [45, 46, 47, 48].

Produto estéril é um produto livre de microrganismos vivos. Na prática, tal afirmação absoluta em relação a ausência absoluta de microrganismos não pode ser comprovada, tendo sido necessário estabelecer um nível de segurança de esterilidade (NSE) de 10^{-6} para produto estéril correspondente a uma probabilidade de existir, no máximo, 1 microrganismo viável em 10^6 unidades esterilizadas do produto final [44, 45, 48].

O NSE de um processo de esterilização indica o grau de segurança com o qual um conjunto de unidades é tornado estéril pelo processo utilizado [49].

A esterilização não garante a inativação completa de toxinas ou enzimas celulares. Em processo de esterilização por calor seco, é possível agregar o processo de eliminação de endotoxinas bacterianas (pirogénicos) em determinadas condições específicas de temperatura. Este processo é denominado despirogenização [50].

O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais visando minimizar os riscos de contaminação microbiológica, por partículas e pirogénica. O fabrico deve ocorrer em áreas limpas, cujo acesso deve ser efetuado através de entradas pressurizadas para o pessoal

¹ Endósporos são formas dormentes de uma célula bacteriana e são produzidos por certas espécies de bactérias em situações de escassez de nutrientes. O esporo é resistente a condições adversas, incluindo altas temperaturas e solventes orgânicos. O citoplasma do esporo é desidratado e contém dipicolinato de cálcio que está envolvido na resistência ao calor. Endósporos são comumente produzidos pelos géneros *Bacillus* e *Clostridium* [45]

e/ou equipamento e materiais. As áreas limpas devem ser mantidas num nível de limpeza adequado e abastecidas com ar que circulou por filtros de eficiência apropriada [51].

A realização de ensaios não é suficiente para garantir a esterilidade, sendo necessária a validação e controlo contínuo de processos de esterilização. É essencial estudar o efeito do método de esterilização escolhido sobre o produto (incluindo o recipiente ou a embalagem final) do ponto de vista da eficácia e da manutenção da sua integridade e validar esse método antes de o pôr em prática. Sempre que se fazem mudanças importantes no processo de esterilização faz-se nova validação incluindo no que diz respeito a contaminação microbiana (carga) [49].

Para além da precisão de controlo da esterilização, existem outros fatores associados para um devida validação, nomeadamente no que diz respeito a [46, 49, 52]:

- Estado microbiológico de matérias-primas recebidas;
- Escolha de pessoal qualificado e treinado;
- Utilização de equipamento de produção adequado, de forma a ser facilmente limpo e esterilizado;
- Controlo do equipamento e ambiente no qual o produto é produzido, armazenado e embalado com preocupações necessárias para reduzir o risco de contaminação microbiana;
- Utilização de métodos validados em todas as etapas críticas da produção.

O desenvolvimento, validação e controlo de rotina de um processo de esterilização engloba um número de atividades interrelacionadas, tais como calibração, manutenção, definição do produto e do processo, qualificação de instalação, qualificação de operação e qualificação de performance [46].

3.2. Métodos e condições de esterilização e de despirogenização

As operações de fabrico de produtos estéreis dividem-se em duas categorias: em primeiro lugar, aquelas em que o produto é submetido a esterilização final e, em segundo lugar, as que são conduzidas assepticamente em algumas ou todas as etapas [51].

Sempre que é possível, é conveniente escolher um processo que permita a esterilização do produto na embalagem definitiva (esterilização final). Se a esterilização final não for possível, convém recorrer à filtração ou à técnica asséptica [49].

Para a esterilização final, é essencial ter em conta que as condições físicas ou químicas durante o ciclo de esterilização não são uniformes. O local menos acessível (o ponto mais frio) ao agente de esterilização e a dose mínima letal resultante do ciclo de esterilização e a reprodutibilidade deste é determinado para cada processo de carga e para cada tipo e forma de recipiente ou de embalagem [49].

Depois de se estabelecer um processo de esterilização final, avalia-se a sua eficácia na rotina, por verificação e registo apropriados das condições físicas ou químicas atingidas pela carga, durante toda a duração do ciclo de esterilização [49].

A preparação asséptica tem como objetivo manter a esterilidade de um produto obtido a partir de componentes previamente esterilizados. Baseia-se na realização de processos em condições e instalações concebidas para impedir a contaminação microbiana da própria mistura asséptica dos componentes da fórmula, seguida do enchimento e do acondicionamento assépticos [49].

De modo a garantir que a técnica se realiza em meio asséptico, há vários fatores cruciais que necessitam de especial atenção, tais como: meio ambiente; pessoal interveniente; áreas críticas ou de trabalho e seu material; esterilização dos recipientes/fechos e operações de transferência de produtos; duração máxima do armazenamento antes da embalagem final [49].

Portanto para se conseguir realizar técnicas e processos num meio ambiente asséptico é necessário ter espaços onde a concentração de partículas viáveis e não-viáveis seja controlada, e que a sua organização e estrutura permitam minimizar a introdução, desenvolvimento e retenção destas mesmas partículas, que são as chamadas Salas Limpas. Estes espaços têm a temperatura, humidade e pressão controladas e, juntamente com outros fatores [16].

Existem vários métodos de esterilização descritos a seguir, sendo possível utilizar combinações destes métodos, desde que o processo escolhido seja validado quer no aspeto de eficácia, quer na manutenção da integridade do produto, incluindo o recipiente ou a embalagem [49].

Esterilização pelo calor húmido

A esterilização pelo calor húmido (vapor saturado sob pressão) é o método preferencial de esterilização e é recomendado para as soluções aquosas, equipamentos e instrumentos, vestuários, mangueiras e filtros. O equipamento mais utilizado para este método de esterilização é a autoclave [44, 49].

Para este método de esterilização final, as condições padrão aplicáveis às preparações aquosas são de 121°C, durante, pelo menos, 15 minutos. Podem utilizar-se outras combinações de temperatura e tempo, como consta na tabela 3.1, desde que se demonstre que o processo escolhido assegura uma taxa de letalidade adequada e reprodutível quando aplicado como rotina dentro dos limites de tolerância estabelecidos [44, 49, 53].

Tabela 3.1- Exemplo de temperaturas e tempos mínimos estabelecidos para níveis adequados de letalidade microbiana no processo de esterilização por calor húmido [53]

| Temperatura (°C) | Tempo (min.) |
|-------------------------|---------------------|
| 121 | 15 |
| 126 | 10 |
| 134 | 3 |

A grande vantagem neste processo de esterilização é que consegue destruir os vírus e bactérias num curto período de tempo, apesar de ter como desvantagem os elevados custos e

energia e de não poder ser utilizado em materiais danificados pelo calor e preparações não aquosas ou secas [44].

Esterilização por calor seco

O processo de eliminação de microrganismos por calor seco utiliza-se como método de esterilização dos materiais que são dificilmente penetrados pelo vapor, ou que sofram danos com o calor húmido. Não forma ferrugem, não danifica materiais de corte. No entanto como desvantagem o material deve ser resistente a altas temperaturas. Não esteriliza soluções aquosas. Este método é adequado para materiais e recipientes de vidro, metais, substâncias em pó, ceras, soluções e suspensões oleosas e tecidos especiais. O equipamento mais utilizado para a esterilização pelo calor seco é a estufa [44, 52].

Os microrganismos são mais resistentes ao calor seco, em comparação com o calor húmido. Assim, este processo requer maior temperatura e tempo de exposição. Para este método de esterilização final as condições padrão são de 160°C durante, pelo menos, 2h. Podem utilizar-se outras combinações de temperatura e tempo desde que se demonstre que o processo escolhido assegura uma taxa de letalidade adequada e reprodutível quando aplicado como rotina dentro dos limites de tolerância estabelecidos, enunciados na tabela 3.2. Os métodos e precauções utilizados na tabela 3.1 e 3.2 permitem obter um NSE de, pelo menos, 10^{-6} [49, 52].

Tabela 3.2- Exemplo de temperaturas e tempos mínimos estabelecidos para níveis adequados de letalidade microbiana no processo de esterilização por calor seco [44]

| Temperatura (°C) | Tempo (min.) |
|-------------------------|---------------------|
| 160 | 120 |
| 170 | 60 |
| 180 | 30 |

Despirogenização por calor seco

A despirogenização por calor seco pode ser realizado em *batch* em estufas de ventilação forçada ou em contínuo em túneis despirogenização e é usado para esterilização e despirogenização de itens que toleram altas temperaturas, como recipientes de vidro, metal, instrumentos, frascos, químicos estáveis ao calor [47, 54, 55].

O calor seco a temperaturas superiores a 220°C é utilizado frequentemente na despirogenização e esterilização de material de vidro para enchimento assético, usando ar aquecido [52].

O ciclo teórico requerido por despirogenização é 250°C durante pelo menos 30 minutos. Temperaturas superiores a 180°C por um tempo mínimo de 3 horas também demonstraram eficácia na destruição de endotoxinas bacterianas [52].

A seleção da temperatura e o tempo de exposição devem ser validados para demonstrar que o processo de despirogenização consegue, dentro das tolerâncias estabelecidas, reduzir o nível de endotoxinas de forma adequada e reprodutível [54].

Como as condições de despirogenização são mais severas que aquelas requeridas para a esterilização, um processo que foi validado para despirogenização de um produto irá resultar num produto esterilizado sem necessidade de validação adicional [54].

Esterilização por radiação

Este método de esterilização efetua-se por exposição do produto a uma radiação ionizante que pode ser radiação eletromagnética (ex: raios gama e luz UV) ou radiação de partículas (ex: feixe de elétrons acelerados) [56].

Esterilização química

Este método só é utilizado quando não é possível aplicar qualquer um dos outros processos. É essencial assegurar a penetração do gás e da humidade no produto a esterilizar e utilizar depois um processo de eliminação do gás em condições apropriadas [49]. A utilização de gases quimicamente reativos como o formaldeído (CH_2O) e o óxido de etileno ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$) são os indicados [56].

Filtração

Certas substâncias ativas ou produtos termolábeis, não suscetíveis de serem submetidos a uma esterilização final podem ser esterilizados por filtração usando um tipo de filtro que retenha bactérias e que satisfaça a uma prova microbiana realizada com um microrganismo de ensaio apropriado [49].

Antes da adoção de qualquer processo de esterilização, é necessário demonstrar, por meio de medições físicas e de indicadores biológicos, se aplicável, a sua adequação relativamente ao produto e a sua eficácia para atingir condições de esterilização desejadas em todas as partes de cada tipo de carga específica processada. A validade do processo deve ser verificada a intervalos programados, pelo menos anualmente, e sempre que o equipamento sofra alterações significativas. Os registos dos resultados devem ser mantidos [51].

3.3. Indicadores biológicos e Indicador de endotoxina

Os indicadores biológicos (IB's) são preparações aferidas de microrganismos selecionados, utilizados para avaliar a eficácia de um procedimento de esterilização durante o desenvolvimento do processo e validação [49, 54].

Existem três formas de IB's: tiras de esporos; ampolas e suspensão. As tiras de esporos são tiras de papel inoculadas com esporos e colocadas dentro de um envelope transparente. As ampolas são frascos de vidro cheio de suspensão de esporos. Suspensão é uma solução de esporos suspensa em etanol ou água que é inoculada diretamente na superfície do material [44, 57].

Os indicadores biológicos são caracterizados pela espécie bacteriana do microrganismo indicador, número da estirpe na coleção de origem, número de esporos viáveis por suporte e pelo valor D. Podem ser utilizados como indicadores biológicos suportes com mais do que uma espécie bacteriana. São fornecidas informações sobre o meio de cultura e condições de incubação [49, 57].

Recomenda-se que os indicadores biológicos sejam colocados em locais considerados menos acessíveis ao agente esterilizante, ou identificados como tais por prévias determinações físicas. Após exposição ao agente esterilizante, utiliza-se uma técnica asséptica para transferir o suporte carregado de esporos para o meio de cultura, a fim de evitar qualquer risco de contaminação na altura do exame [49].

A estirpe indicadora selecionada deve apresentar as seguintes características [49, 54]:

- a) Elevada resistência da estirpe indicadora ao método de esterilização considerado;
- b) Não patogénica;
- c) Desenvolve-se facilmente.

Na esterilização pelo vapor, como indicadores biológicos recomenda-se a utilização de esporos de *Bacillus stearothermophilus*, *B. coagulans*, *C. sporogenes* ou *B. atrophaeus* uma vez que estes microrganismos têm elevada resistência ao calor húmido [46, 49].

Para esterilização por calor seco o indicador biológico de escolha é o *Bacillus subtilis* ou o *Bacillus atrophaeus* [49, 54].

No caso de estudos do processo de despirogenização é usado um padrão de endotoxina (IE), a endotoxina bacteriana *E.coli*. A carga é inoculada com mais de 1 000 unidades de endotoxina (EU) [54].

3.4. Cinética de esterilização por calor

A cinética de inativação de microrganismos por processos físicos e/ou químicos é um fenómeno descrito por uma relação exponencial entre o número de microrganismo resistentes e a duração da exposição com o agente esterilizante, por consequência, existe sempre uma certa probabilidade estatística de um microrganismo sobreviver à esterilização. Para um determinado processo, esta probabilidade de sobrevivência é função do número, do tipo e da resistência dos microrganismos presentes, bem como do ambiente em que se desenrola a operação [46].

Foi demonstrado experimentalmente que num sistema contaminado por espécies microbiológicas sujeito a calor, a temperatura constante, a reação de degradação térmica dos microrganismos em causa, isto é, reação de esterilização, obedece à lei das reações químicas de 1º ordem [58].

Usando N para indicar o número de microrganismos presentes no sistema num dado momento, a variação deste número em função do tempo (t) de exposição para uma determinada temperatura de esterilização é expressa pela seguinte equação [58]:

$$\frac{dN}{dt} = -KN \quad \text{Equação 3.1}$$

onde K é uma constante que é dependente da espécie e condições do microrganismo escolhido.

A expressão acima pode ser escrita do seguinte modo:

$$\frac{dN}{N} = -K dt \quad \text{Equação 3.2}$$

E integrando a equação anterior, é obtido o seguinte:

$$\log N = -kt + \log N_0 \quad \text{Equação 3.3}$$

O que conduz a

$$\log \frac{N}{N_0} = -kt \quad \text{Equação 3.4}$$

E portanto

$$\frac{N}{N_0} = 10^{-kt} \quad \text{Equação 3.5}$$

Onde:

N_0 – número inicial de microrganismos

t – tempo de exposição (esterilização)

N – número de microrganismos após o tempo de exposição t

k – constante de velocidade de reação que depende da espécie e condições do microrganismo

A expressão 3.5 mostra que o número de microrganismo decresce exponencialmente dependendo do tempo de esterilização. Se a expressão for convertida para um gráfico, com log N em função do tempo (t) (eq.3.3), obtém-se representação gráfica na figura 3.1.

Onde se conclui que o tempo requerido para reduzir a concentração de microrganismos para calcular valor desejado é função da sua concentração inicial.

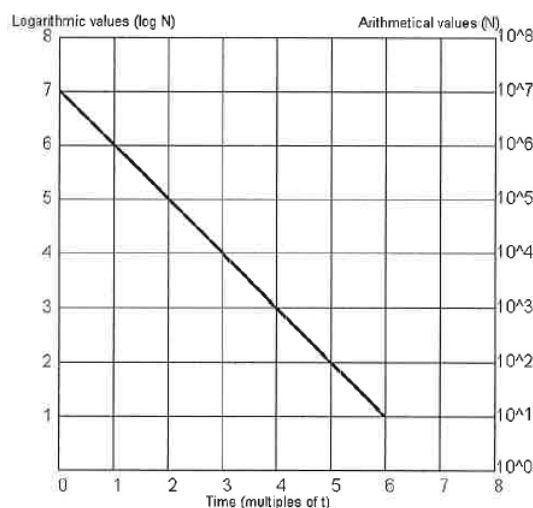


Figura 3.1 – Função logarítmica do número de microrganismo em função do tempo de esterilização [58]

3.4.1. Valor D e valor z

O valor D é o tempo em minutos necessário, a uma temperatura base, para reduzir 1-log ou 90% da população de microrganismos viáveis [46 , 58]. Em 2007, PDA deu a este parâmetro o nome de valor da resistência [58].

O valor D é calculado tendo por base a expressão 3.5: é o recíproco da taxa de reação k , uma vez que se $t=k^{-1}$, então $N=0,1N_0$ [58].

Dependendo do valor D das espécies microbianas, o tempo de esterilização para obter a mesma contaminação residual é diferente. Conforme se constata na figura 3.2, quanto maior o valor de D, maior o tempo de esterilização necessário para obter a mesma contaminação residual.

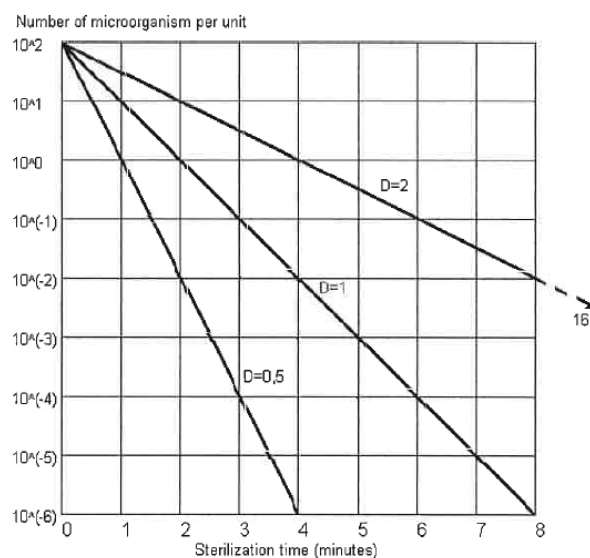


Figura 3.2 – Redução de microrganismos numa esterilização em função do tempo de esterilização para diferentes valores de D [58]

Na esterilização pelo vapor, z caracteriza a resistência de um microrganismo às variações de temperatura. Define-se como a variação de temperatura necessária para modificar o valor D de um fator de 10 [49].

Entre os diferentes parâmetros de esterilização existem ainda as seguintes relações matemáticas [49]:

$$z = \frac{T_1 - T_2}{\log D_1 - \log D_2} \quad \text{Equação 3.6}$$

D_1 – valor de D do microrganismo à temperatura T_1 ,

D_2 – valor de D do microrganismo à temperatura T_2 ,

Em geral, para esterilização por calor seco, z assume um valor de 20°C e para esterilização por calor húmido de 10°C, como pode ser visível na figura 3.3.

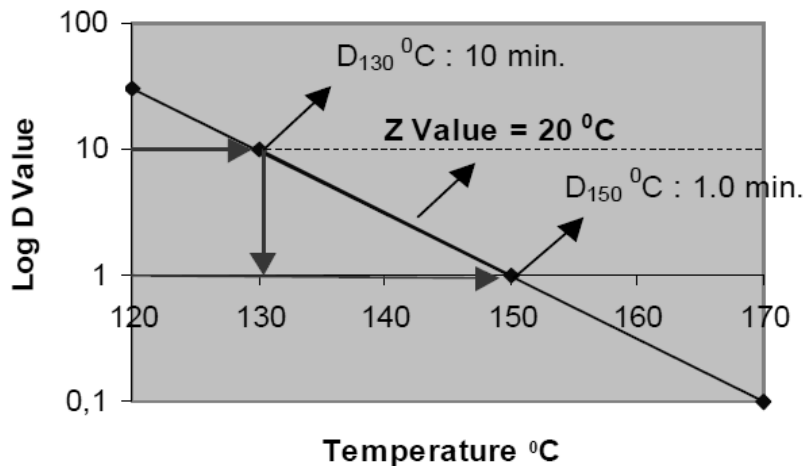


Figura 3.3 – Curva de morte térmica de $z = 20^\circ\text{C}$ [47]

3.4.2. Letalidade equivalente - F_0 e F_H

A demonstração seguinte da dedução do conceito F_0 segue o exemplo expresso em F_0 A technical note [58].

Como visto anteriormente, valor D é função da temperatura de exposição em condições de vapor saturado para cada diferente microrganismo:

$$D = D(T) \quad \text{Equação 3.7}$$

Uma das bases da definição do coeficiente z é também:

$$D(T - z) = D(T) \times 10 \quad \text{Equação 3.8}$$

Com a condição que $D = D_0$ se $T = T_0$, a função matemática que satisfaz a relação acima é:

$$D = D_0 \times 10^{\frac{T_0 - T}{z}} \quad \text{Equação 3.9}$$

Calcula-se agora o intervalo de tempo requerido para obter a uma temperatura constante T_0 a mesma redução de população microbiana obtida à temperatura de exposição T , variável contínua ao longo de um intervalo de tempo t determinado.

$$\int_0^{t_0} \frac{dN_{T_0}}{N} = \int_0^t \frac{dN_T}{N} \quad \text{Equação 3.10}$$

E recordando a expressão 3.7 e a definição de valor D :

$$\int_0^{t_0} \frac{dt_0}{D_0} = \int_0^t \frac{dt}{D} \quad \text{Equação 3.11}$$

O valor D é variável com a temperatura de exposição atual e é dado pela expressão 3.9, mas D_0 é uma constante, portanto escreve-se:

$$t_0 = \int_0^t 10^{\frac{T-T_0}{z}} dt \quad \text{Equação 3.12}$$

t_0 – letalidade equivalente em minutos

T_0 – temperatura de referência em °C

z – variação de temperatura necessária para modificar o valor D de um fator de 10.

T – temperatura medida em °C

t – intervalo de tempo entre medições de temperatura, em minutos

É assim possível calcular a eficácia de letalidade da exposição de uma população microbiana a uma temperatura variável T relacionando-a com a esterilização hipotética realizada a uma temperatura constante T_0 pelo tempo t_0 .

Se a temperatura de referência constante é 121,11°C (originalmente 250 F) e o valor de z igual a 10, o tempo equivalente dado pela equação 3.11 é nomeada F_0 [58]:

$$F_0 = \int_0^t 10^{\frac{T-121,11}{10}} dt \quad \text{Equação 3.13}$$

O algoritmo F_0 foi introduzido pela National Canners Association em 1968 e a definição proposta pela FDA em 1976 foi: “quantidade equivalente de tempo, em minutos a 121°C ou 250 F, que é exposto um produto pelo processo de esterilização” [58].

Em muitos casos, o valor exato de 121,11°C é substituído pelo valor aproximado de 121°C.

Segundo a definição da farmacopeia portuguesa, o valor F_0 associado a um processo de esterilização pelo vapor saturado exprime a letalidade microbiológica, em termos de tempo, em minutos, à temperatura de 121°C que seria necessário para obter o mesmo resultado que com o processo utilizado, aplicado ao produto na sua embalagem final, em relação aos microrganismos que possuem um valor de z de 10°C [49].

É usual a temperatura de esterilização não permanecer exatamente no valor *set point* todo o tempo de exposição. Além disso, as fases de aquecimento e arrefecimento proporcionam também uma certa taxa de letalidade e têm de ser consideradas no cálculo.

O cálculo de F_0 começa a partir dos 100°C quando ambos os valores numéricos da taxa de letalidade são significativos e as condições de calor húmido podem ser consideradas como sendo atingidas. O cálculo de F_0 é realizada de forma independente para cada sonda em uma base muito pequena tempo: por exemplo, 1 segundo ou menos e calcula F_0 acumulada para essa sonda (vide figura 3.4) e F_0 é calculado como expresso na seguinte equação [58]:

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T-121}{z}} \quad \text{Equação 3.14}$$

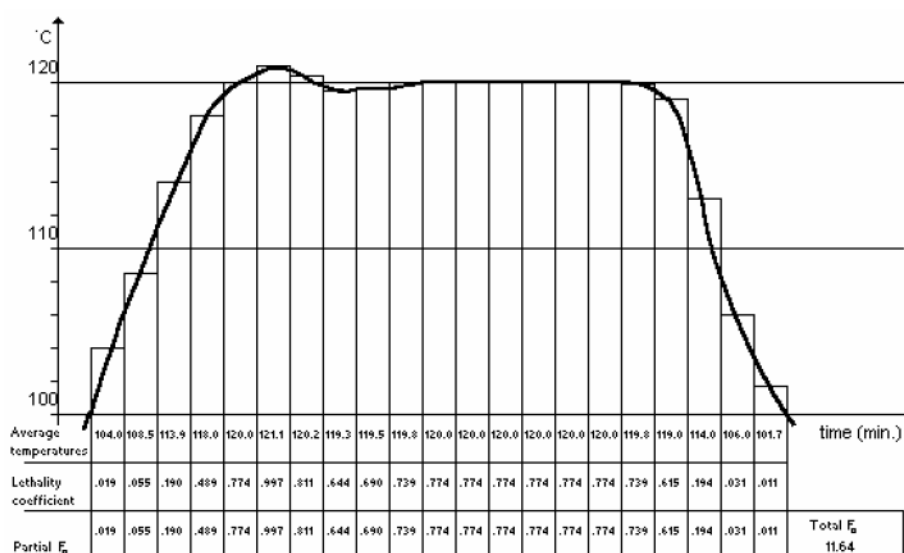


Figura 3.4 - Cálculo de F_0 acumulado durante um ciclo de esterilização [58]

Quando um ciclo de esterilização pelo vapor é escolhido na base do conceito de F_0 , é confirmado que ele permite obter, de modo constante, uma adequada segurança de esterilidade.

O sucesso do desenvolvimento, validação e contínua operação do processo de esterilização requer a determinação de métodos físicos e biológicos.

Para validar o processo de esterilização, é igualmente necessário efetuar um acompanhamento microbiológico contínuo e rigoroso durante a produção de rotina para demonstrar que os parâmetros microbiológicos se mantêm compreendidos dentro das tolerâncias estabelecidas para obter um NSE de, pelo menos, 10^{-6} [49].

$$F_0 = D_{121}(\log N_0 - \log N) = D_{121} \log IF \quad \text{Equação 3.15}$$

onde

D_{121} – valor de D dos esporos de referência a 121°C,

N_0 – número inicial de microrganismos viáveis,

N – número final de microrganismos viáveis,

IF – fator de inativação.

$$IF = \frac{N_0}{N} = 10^{t/D} \quad \text{Equação 3.16}$$

t – tempo de exposição,

D – valor de *D* do microrganismo nas condições de exposição.

Para o processo de esterilização por calor seco, o valor de *F* para valores específicos de temperatura de esterilização, *T*, e *z*, é referido como *F_H*. É um termo usado para condições de *T₀* = 160°C e *z* = 20°C [52].

O termo *F_H* também pode ser aplicado ao processo de despirogenização por calor seco para calcular o tempo em minutos equivalente à letalidade ou inativação das endotoxinas por calor seco a 250°C e um valor de *z* mínimo de 46,4°C [54].

Para validação biológica do processo de despirogenização por calor seco o cálculo de redução logarítmica de inativação de indicador de endotoxina é dado por [54]:

$$RLE = \log IU_0 - \log IU_f \quad \text{Equação 3.17}$$

Sendo:

RLE – Redução logarítmica endotoxina

IU₀ – Concentração recuperada da endotoxina, controlo positivo (sem processamento)

IU_f – Concentração recuperada após exposição (passagem pelo túnel)

Quando a inativação de endotoxina pelo processo de despirogenização por calor seco demonstrar uma redução igual ou superior a 3-log então pode ser assumido que a qualificação biológica está completa. Na prática, esta redução resulta num processo que alcança a probabilidade de não esterilidade substancialmente menor que 10⁻⁶ [54].

Para determinação da concentração de endotoxina activa nas ampolas é realizado o teste de endotoxina bacteriano (BET) através da combinação de uma amostra de teste líquido com o reagente *Limulus amoebocyte lysate* (LAL). Para medição do resultado proporcional resultante existem três técnicas: método de Gel-Clot, que é baseado na formação do gel; o turbidimétrico, que se baseia no aparecimento de turvação após quebra de um substrato endógeno; e o método cromogénico, baseado no aparecimento de cor depois da quebra de um péptido sintético complexo cromogénico [50, 54, 59].

3.4.3. Desenvolvimento do ciclo – Validação

Como referido um processo de esterilização tem de fornecer um NSE de 10^{-6} . Não é possível medir “ 10^{-6} ”. Duas abordagens básicas são utilizadas para desenvolver ciclos de esterilização [44, 60]:

- Esterilização por sobre-morte (overkill)
- Probabilidade de sobrevivência

i. Esterilização Overkill

Este tipo de abordagem, que é referido como condições “overkill”, é usado quando o produto pode suportar o tratamento térmico excessivo, sem efeitos adversos. Ciclo deve fornecer um F_0 no mínimo de 12 [44, 60].

Bioburden e dados de resistência não são necessários para determinar os requeridos valores “ F_0 ” [60].

Os parâmetros do ciclo são ajustados para assegurar que o ponto mais frio dentro da carga recebe um “ F_0 ” que permitirá obter uma redução empírica de pelo menos $12\log$ da carga microbiana com um valor de “ D_{121} ” de pelo menos 1 minuto ($F_0 \geq 12$) [44, 60].

Assumindo que cada produto contém 10^6 esporos uma redução de $12\log$ assegura um NSE de pelo menos 10^{-6} [44].

ii. Probabilidade de sobrevivência

A probabilidade de sobrevivência é essencialmente para produtos instáveis ao calor. Nesta abordagem, o processo para esterilização é validado para alcançar uma destruição de pré-esterilização do *bioburden* para um nível de 10^0 , com um fator de segurança mínimo de uma redução adicional de $6\log$ adicional. Isto é considerado para se atingir um NSE [44, 60].

A probabilidade de sobrevivência é determinada usando uma curva semi-logarítmica de morte microbiana, onde um gráfico de log de número de sobreviventes versus tempo a uma temperatura fixa produz uma linha reta. Depois da linha ter sido cruzada a 10^0 , o valor do eixo das abcissas correspondente a um determinado valor de tempo é expresso como a probabilidade de sobrevivência [44, 60].

A determinação do valor de “ F_0 ” mínimo para a abordagem probabilidade de sobrevivência é baseada no número de microrganismos (*bioburden*) contabilizados num dado produto e a sua resistência ao calor [60].

3.5. Autoclave

É um equipamento utilizado para esterilizar materiais e produtos através do calor húmido sob pressão.

Existem duas classes principais de autoclaves [61]:

- Autoclaves de produção: normalmente grandes, pode ser usada para esterilizar equipamentos de produção ou esterilização final do produto. Pode ser de uma ou duas portas (carga entra de um lado e sai do outro).
- Autoclaves do Laboratório de Microbiologia: normalmente pequenas, simples, verticais e possuem a abertura no topo, usadas para esterilizar material ou meios de cultura.

Em laboratórios de microbiologia é essencial trabalhar com material e soluções estéreis para que os resultados obtidos correspondam aos microrganismos que estão presentes na amostra em estudo e não contaminantes a partir do meio ambiente ou materiais, podendo desenvolver falsos resultados. Para isso, antes de começar o trabalho prático deve ser esterilizado, juntamente com os meios de cultura, o material que posteriormente será utilizado [62].

No interior da autoclave na parte inferior coloca-se água e logo acima um cesto ou tabuleiro metálico com o material a esterilizar, e aquece-se a parte inferior externa da autoclave com chama ou resistências elétricas (vide figura 3.5).

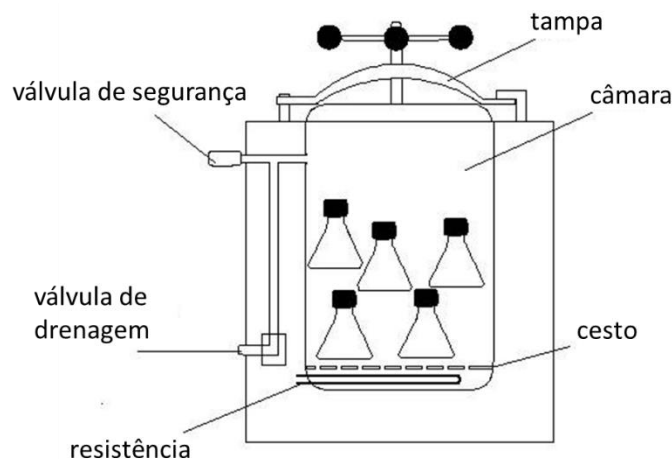


Figura 3.5 - Autoclave (adaptado de [62])

A temperatura do processo a vapor varia conforme os materiais a serem esterilizados situando-se entre 121° e 134 °C. A pressão para esterilização é de cerca de 1atm para 121°C.

Um ciclo completo de esterilização numa autoclave constitui-se basicamente por três etapas [62]:

1. Aquecimento: à medida que a resistência aquece a água a partir do fundo da câmara, vai-se produzindo vapor que remove o ar, fazendo-o sair pela válvula de

purga que está aberta. Esta fase termina quando se alcança a temperatura de esterilização.

2. Esterilização: uma vez fechada a válvula de purga e alcançada a temperatura de esterilização previamente selecionada inicia-se o processo de esterilização.
3. Arrefecimento: Terminado o processo de esterilização, a resistência de aquecimento deixa de funcionar, pelo que deixa de produzir vapor e a pressão e temperatura da câmara começa gradualmente a baixar.

Um exemplo do perfil de temperatura e pressão para um ciclo de esterilização com vapor saturado é exemplificado na figura 3.6.

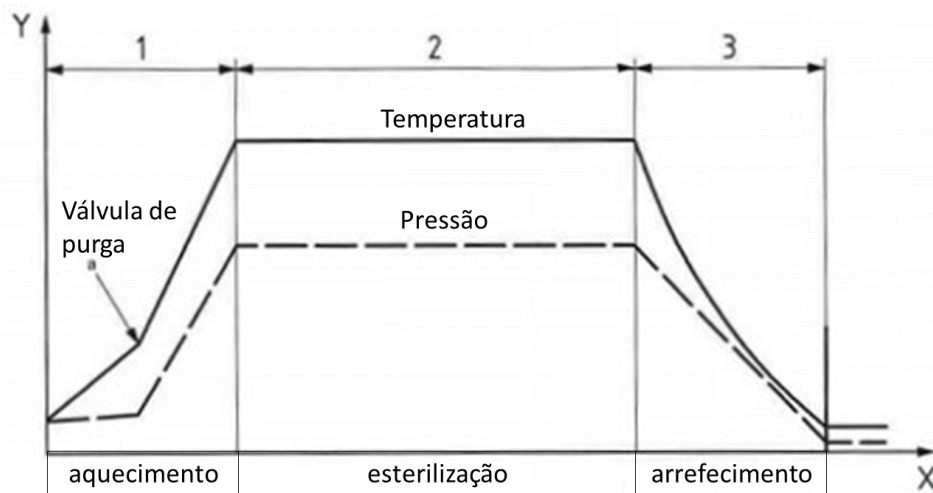


Figura 3.6 - Exemplo do perfil de temperatura e pressão da câmara ao longo de um ciclo de esterilização com vapor saturado (adaptado de [46])

3.6. Túnel

O túnel de despirogenização é um equipamento utilizado principalmente na despirogenização por calor seco de material de acondicionamento primário (ampolas de vidro, frascos).

O túnel de despirogenização é um forno que transporta o material em contínuo num tapete a uma determinada velocidade, por zonas de várias temperaturas a que é fornecido ar filtrado (filtros HEPA) e aquecido, no qual a distribuição de calor se efetua por convecção forçada. A convecção é a transferência de calor pela circulação de fluido aquecido. Convecção de calor forçada, a transferência de calor é facilitada pela ação de dispositivo mecânico, tais como (por exemplo) um ventilador ou bomba [54].

Um túnel de convecção contínuo típico inclui três zonas: a zona de aquecimento/zona de carga para aquecimento das ampolas, a zona de despirogenização onde ampolas são expostas à temperatura de despirogenização e a zona de arrefecimento para diminuir a temperatura das

ampolas antes do enchimento (vide figura 3.7) [54]. O fluxo de ar, nas referidas zonas, é direcionado verticalmente sobre as ampolas.

A seleção de temperatura e o tempo de exposição devem ser validados para demonstrar que o processo de despirogenização consegue, dentro das tolerâncias estabelecidas, reduzir o nível de endotoxinas de forma adequada e reprodutível.

As três câmaras, cada uma fornecida com filtros HEPA são designadas: câmara de alimentação, câmara de esterilização e câmara de refrigeração [63].

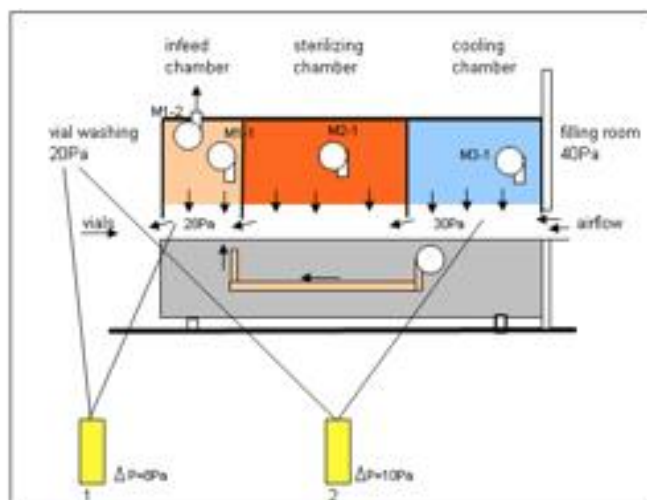


Figura 3.7 - Esquema representativo das três câmaras do túnel de despirogenização [64]

A câmara de alimentação cria uma barreira termal entre a sala de lavagem das ampolas e a câmara de esterilização, para proteger as ampolas de contaminação e para pré-aquecimento destas. Fluxo de ar filtrado via HEPA unidirecional vertical é exposto sobre as ampolas. A pressão da câmara de alimentação é ligeiramente inferior à da câmara de esterilização. Esta pequena diferença de pressão permite que o ar quente flua da câmara de esterilização para a câmara de alimentação para secagem e aquecimento das ampolas [63].

A câmara de esterilização é totalmente isolada e é aquecida até o set-point. O tempo de despirogenização dos frascos é função da temperatura do ar e a velocidade do ar [63].

Na câmara de refrigeração, dependendo do tamanho de túnel, uma ou duas bobinas de refrigeração auxiliam no arrefecimento dos frascos até à temperatura ambiente [63].

Existe uma sobrepressão entre as zonas do túnel de esterilização para que não haja contaminação do ar esterilizado, destas zonas, com o ar circundante e que provoca uma contracorrente do fluxo de ar da câmara de refrigeração para a câmara de alimentação.

3.7. Fases de qualificação

As normas do sistema de gestão de qualidade reconhecem que, para certos processos usados em fabrico, a efetividade do processo não pode ser totalmente verificada por subsequente inspeção e testes ao produto, como é o caso da esterilização. Por esta razão, os processos de esterilização e/ou despirogenização são validados para uso, a performance do processo é rotineiramente monitorizada e a manutenção do equipamento realizada [46].

3.7.1. Qualificação de design

Nesta fase procede-se à verificação documentada que o *design* do sistema de esterilização está de acordo com os URS, os aspetos regulamentares aplicáveis (BPF) e as normas legais aplicáveis [40].

A qualificação de *design* deve ter em consideração as particularidades do equipamento de esterilização, verificando a documentação do projeto relativamente aos seguintes requisitos: *layout* das instalações, materiais de construção, forma de ação do agente esterilizante, fluxos operacionais, sistemas de controlo, sistemas de segurança, tipos de materiais a serem esterilizados, utilidades, capacidade requerida do esterilizador e todas as respostas à análise de risco. Nesta fase, uma equipa multidisciplinar deve tratar junto ao fornecedor dos dados para a documentação e aprovação do equipamento antes da fase da construção [47, 65].

3.7.2. Qualificação de instalação

Qualificação da instalação é necessária sempre que um novo equipamento de esterilização é encomendado ou quando um já existente é substituído ou ocorre alteração da sua localização [53]. O processo QI é realizado para demonstrar que o equipamento de esterilização ou despirogenização como instalado atende corretamente aos desenhos e especificações de instalação. A QI inclui a análise da documentação, verificação da conformidade com os diagramas e P&I, verificação do nome e endereço do fornecedor ou fabricante, nome, marca e nº de modelo do equipamento anotados, designação de um número de código do equipamento na sala instalada, planos de calibração e manutenção, verificação da especificação dos componentes mecânicos (câmara, válvulas, filtros, bomba de vácuo), elétricos, das utilidades conectadas e HVAC, do *software* do equipamento, do sistema de controlo de temperatura e de pressão, das válvulas de segurança e da drenabilidade do equipamento, materiais de construção devem atender às especificações de design do fabricante [4, 40, 65].

3.7.3. Qualificação de operação

Qualificação de operação assegura que o equipamento, controlo crítico e respetiva instrumentação são capazes de operar dentro dos parâmetros exigidos. São realizados testes operacionais/funcionalidade de todos os passos do processo e relatórios de processo que inclui tipicamente verificação de funcionalidade do sistema elétrico, alarmes, *set point* do ciclo de esterilização, paragens de emergência do equipamento, portas, exibição dos indicadores, interruptor, parâmetros programados, sensores de temperatura, elementos de aquecimento e verificação de utilidades e ainda testes de pressão e vácuo (se aplicável) que demonstrem que procedimento escrito reflete com precisão a operacionalidade do equipamento (autoclave) [65].

No caso particular do túnel de despirogenização inclui ainda a realização de testes à operacionalidade dos ventiladores de ar, controlador e gravador da velocidade do transportador, balanço do ar (a diferença de pressão é positiva no que diz respeito à preparação do túnel), integridade dos filtros HEPA [54].

3.7.4. Qualificação de performance

A qualificação de performance é o processo que demonstra e evidencia documentalmente que o equipamento, conforme instalado, realiza o processo de esterilização capaz de atingir um pré determinado nível de segurança em todas as partes das cargas utilizadas e de forma repetível [53].

Demonstrar documentalmente que o processo de esterilização cumpre os objetivos pretendidos, ou seja, que a distribuição da temperatura dentro da câmara é homogênea e que em todos os pontos dos diferentes tipos de carga, se alcança o valor mínimo de letalidade microbiológica pretendida, com confiança, repetibilidade e margens de segurança suficientes.

A carga de esterilização usada para QP deve ser representativa do pior caso de carga e da configuração que é esterilizado rotineiramente [52]. O pior caso é a configuração de carga que é determinada a mais difícil para esterilizar ou despirogenar. Esta é em função da estratégia de controlo do processo e características da carga (ex. massa, configuração) [54].

Qualificações físicas e biológicas são executadas para assegurar que o processo de esterilização ou despirogenização desenvolvido é reproduzível, devendo incluir uma série de pelo menos três ensaios bem-sucedidos ao produto exposto ao processo [52].

A qualificação física analisa perfis de temperatura dentro do equipamento e assegura que a carga é exposta às condições especificadas, por meio do conceito F_0 ou F_H .

Os parâmetros físicos (pressão e temperatura) são registados durante todo o decorrer do ciclo de esterilização, na forma de diagrama temperatura/tempo. Sondas calibradas devem ser colocadas nas zonas/pontos frios, estabelecidas durante o processo de desenvolvimento. O número e localização das sondas de temperatura devem ser especificados e devem ser suficientes para medir a gama de temperaturas em toda a carga de esterilização. Para

esterilizadores de pequenas dimensões, até 0,28 m³, devem ser utilizados um mínimo de três sondas de temperatura. Acima de 0,28 m³ devem ser usados um mínimo de dez sensores. Para sistema de esterilização contínua (túneis) uns mínimos de 10 localizações de temperatura devem ser monitorizados [52].

A reprodutibilidade dos perfis de temperatura desenvolvida no processo é confirmada através da realização de estudos de distribuição de temperatura e penetração de calor no pior caso [54].

A determinação da distribuição de temperatura é um fator importante na qualificação de equipamentos de processo de calor. Estudos de distribuição de temperatura são realizados com a câmara vazia e confirmam a uniformidade do meio de aquecimento na câmara. Estes estudos confirmam também que o equipamento de calor seco ou húmido está a executar como pretendido [54].

Os estudos de distribuição de temperatura em autoclaves deve ser realizada colocando um número de sensores igualmente distribuídos no interior da câmara e nos pontos mais frios, junto com um *logger* de aquisição de dados.

A distribuição de temperatura no túnel deve ser realizada colocando um número de sensores igualmente distribuídos ao longo da largura do túnel. Os sensores podem ser afixados ao tapete ou a uma barra de montagem que se desloca ao longo do comprimento do túnel. Os sensores não devem contactar as superfícies internas do túnel [54].

Em estudos de penetração de calor no túnel um número suficiente de sondas deve ser usado para garantir um perfil de temperatura adequado na carga. Sondas devem ser colocadas em contacto com o interior dos itens. Colocação de sonda na carga deve ter em contas as áreas frias encontradas nos estudos de distribuição de temperatura. Deve ser fornecido diagramas com detalhe dos locais específicos do sensor de temperatura [54].

As figuras 3.8 e 3.9 representam o exemplo do perfil de temperatura típico de uma carga em ensaios de penetração de calor em frascos de vidro ao longo do túnel de despirogenização.

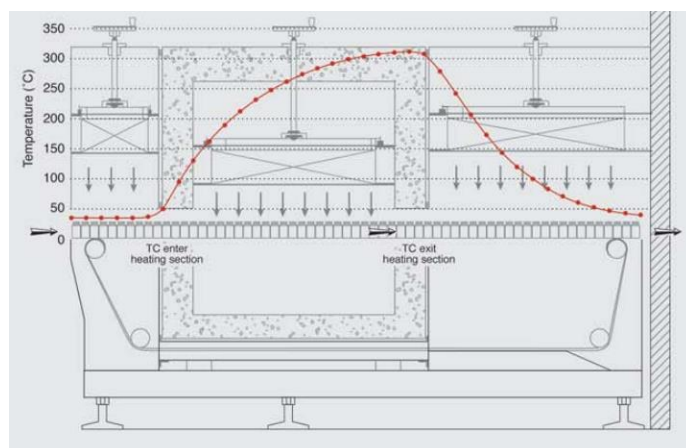


Figura 3.8 - Perfil de temperatura em ampolas no ensaio de penetração por calor ao longo do túnel [63]

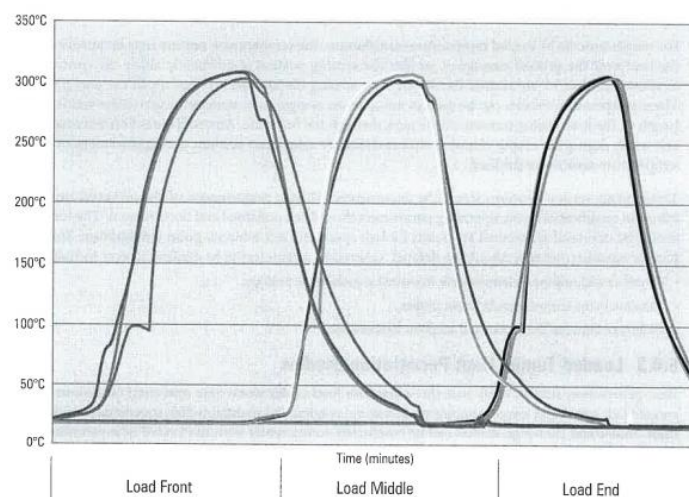


Figura 3.9 - Perfil de temperatura em ampolas na posição de frente, meio e atrás em ensaios de penetração de calor no túnel [54]

A qualificação microbiológica é um componente da qualificação de performance que deve demonstrar, através da utilização de indicadores biológicos ou endotoxinas que a letalidade microbiana necessária é alcançada de forma consistente em toda a carga. Os testes devem ser desempenhados no mínimo em triplicado [54].

Para esterilização por calor os dados de validação devem demonstrar que o processo proporciona de forma consistente uma probabilidade de sobrevivência microbiana de não menos de 10^{-6} .

Para validação do processo de despirogenização, um indicador de endotoxina padrão é usado em vez do BIs. A validação do processo de despirogenização deve demonstrar que o processo consistentemente reduz endotoxinas em 3 logs. A validação é realizada pela inoculação da carga a ser tratada com um mínimo de 1 000 EU. A carga inoculada é testada para medir endotoxina ativa através da combinação de uma amostra de teste líquido com o reagente *Limulus amebocyte lysate* (LAL) e medição do resultado proporcional resultante via método de gelificação ou *gel clot* [54]. Os estudos de endotoxina podem ser conduzidos concorrentemente com estudos de penetração de calor.

O número e localização dos indicadores para a QP devem ser especificados. A especificação da localização deve incluir colocação no mesmo local que é processado rotineiramente e em locais na carga de esterilização onde as condições de esterilização/despirogenização são mais difíceis de alcançar [52].

Informação recolhida durante QI, QO e QP deve ser revista para a conformidade com os critérios de aceitação especificados para cada fase do processo de validação. Os resultados da revisão devem ser registados e aprovados. As especificações do processo devem ser confirmadas e incluir: a família de produtos que pode ser processado; a configuração da carga; a quantidade; descrição do sistema de embalagem; a temperatura *set-point* de esterilização; qualquer alteração a realizar; o tempo de exposição; a localização dos indicadores e sensores, o programa de requalificação, manutenção preventiva, calibração e monitorizações de rotina [46].

3.8. Monitorizações e controlo de rotina

Deve existir um programa aprovado para a monitorização e controlo de rotina. Os resultados de todas as monitorizações e controlos devem ser registados, revistos e aprovados [46, 53].

Antes da utilização do equipamento, deve ser verificado que existem evidências que comprovem que a manutenção preventiva e qualificação de performance/ requalificação periódica foram realizadas satisfatoriamente [46, 53].

Em autoclaves o perfil da temperatura e pressão dentro da câmara devem ser registados ao longo do ciclo de funcionamento [46, 53].

A eficácia do processo de esterilização deve ser verificada a partir de resultados de indicadores químicos e/ou biológicos [46].

Se um indicador biológico e/ou químico é usado para monitorizações de rotina deve ser colocado em local demonstrado, durante a validação, ser o menos acessível às condições de esterilização [53].

No caso dos indicadores químicos sempre que proceder a uma esterilização na autoclave, coloca-se uma tira de papel coberta de uma substância química que muda de cor bege claro para preto, quando exposta às condições mínimas de tempo e temperatura necessárias ao processo e regista-se o resultado. No caso dos indicadores microbiológicos, sempre que se proceder a um ciclo de esterilização de meio de cultura deve-se verificar a eficiência de esterilização, usando para isso um indicador biológico (*Steriron-plus*), que após autoclavagem deve ser incubado a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante um período de 48 h, ao fim do qual apresenta um resultado conforme se não sofrer alterações de cor (ausência de crescimento microbiano), e um resultado não conforme se a cor se alterar de rosa para amarelo (crescimento microbiano) [66, 67, 68].

O estado operacional do equipamento (se aplicável) deve ser verificado pela evidência de testes periódicos [46].

No túnel as condições do equipamento também devem ser verificadas, periodicamente, para as diferentes zonas da máquina, para os seguintes parâmetros [69]:

- Ensaios de penetração dos filtros HEPA
- Ensaios de velocidade do ar
- Ensaio de direção e visualização fluxo de ar
- Contagem de partículas

As condições da sala devem ser verificadas, semestralmente para os seguintes parâmetros:

- | | |
|--|--------------------------|
| • Ensaios de penetração dos filtros HEPA | • Humidade relativa |
| • Caudal de ar insuflado | • Temperatura |
| • Taxa de renovação | • Pressões relativas |
| • Iluminância | • Fluxo de ar |
| • Nível de ruído | • Contagem de partículas |

3.9. Manutenção preventiva e calibrações

Manutenção preventiva deve ser planeada e realizada de acordo com procedimentos técnicos existentes e os resultados documentados. O equipamento não deve ser usado para fabrico do produto até todas as tarefas de manutenção especificadas estarem satisfatoriamente realizadas e registadas. O plano de manutenção, procedimentos e registos devem ser registados e revistos a intervalos específicos por uma pessoa designada. O resultado da revisão deve ser documentado [46].

O equipamento de esterilização deve ser inspecionado periodicamente para confirmar que a instalação está ainda de acordo com a especificação e que não há evidências de mau funcionamento. Verificações e testes também devem ser realizados para demonstrar que o equipamento continua a ser confiável e que os serviços são satisfatórios [53].

A manutenção preventiva das autoclaves passa essencialmente por procedimentos de limpeza, verificação do estado e funcionamento das peças.

Num programa de manutenção preventiva de um túnel são mencionadas exemplos de alguns pontos: verificar as ventoinhas por excessiva vibração, inspeção visual e teste todos os filtros críticos, lubrificação dos motores, inspeção visual do tapete, dos motores do tapete, ventoinha de recirculação de ar, definir frequência de substituição de filtros HEPA, inspecionar tubos de transdutores de pressão diferencial, inspeção de alguma peça quebrada após funcionamento [54].

Antes de iniciar qualquer processo de qualificação é necessário realizar ensaios para certificar que manómetros de pressão e sondas de temperatura do equipamento de esterilização estão devidamente calibrados, com certificado de calibração (evidência). A recalibração deve ser realizada com periodicidade mínima anual [53]. Todo o equipamento necessário para a execução dos ensaios e utilizado no decorrer da qualificação também necessita de ser calibrado.

3.10. Requalificação

O equipamento deverá ser requalificado, de forma rotineira, para assegurar que não haja alterações não detetadas. A requalificação deverá ser realizada e documentada usando parâmetros operacionais qualificados e critérios de aceitação e realizada com carga representativa do pior caso e deverá incluir *change control*, desvios, registos de manutenção e dados de rotina do processo. O resultado da qualificação deverá demonstrar que a performance do equipamento não se alterou desde o último estado “qualificado”.

Segundo a norma ISO 177665-2:2009 [53] a requalificação de performance deve ser realizada com periodicidade mínima anual.

A qualificação completa dos equipamentos ocorre uma única vez, no momento da instalação do equipamento ou ainda se o equipamento sofrer grandes alterações no procedimento. Qualquer alteração do equipamento, processo ou produto será avaliada pelo seu

impacto na eficácia do processo de esterilização. As alterações a serem consideradas incluem [46] :

- a) Substituição de uma peça que pode causar uma alteração num parâmetro do processo;
- b) Variação da homogeneidade na câmara de esterilização;
- c) *Software* e/ou *hardware* novo ou modificado;
- d) Qualquer alteração a um parâmetro do processo ou ao sistema de controlo;
- e) Qualquer alteração nos serviços e resultados de manutenção;
- f) Qualquer mudança de embalagem e/ou processo de acondicionamento;
- g) Qualquer mudança na configuração da carga;
- h) Qualquer alteração de material esterilizado ou matérias-primas;
- i) Alteração da localização do equipamento.

3.11. Metodologia

3.11.1. Autoclaves Laboratório de Microbiologia

3.11.1.1. Descrição dos equipamentos e seu funcionamento

A autoclave vertical Uniclave apresenta um painel de controlo onde constam um manómetro, um temporizador, um termostato indicador de temperatura, um interruptor de funcionamento de 3 posições e sinalizadores de início e fim de ciclo (vide figura 3.10). A câmara da autoclave tem a capacidade de 0,157 m³.

Possuindo controlos variáveis proporciona uma gama de ciclos com temperaturas variáveis entre os 100°C e os 136°C e períodos de tempo entre os 0 e os 120 minutos.

Para iniciar o processo é necessário fechar as torneiras (esgoto, condensador e secagem) e colocar a quantidade adequada de água purificada (cerca de 2 cm acima da resistência central). Em seguida colocar o material que se pretende esterilizar. O carregamento da autoclave é efetuado por cima, devendo ser utilizados cestos em aço inox especiais para o efeito. Abrir levemente a torneira do condensador só o suficiente para condensar o vapor que vai para o esgoto), fechar a tampa do autoclave apertando bem o manípulo, seleccionar a temperatura e o tempo (T=121° C e t=45 min), e por fim é ligar o interruptor na posição 1. Assim que tiver atingido a temperatura desejada, acende o sinalizador vermelho e começa a contar o tempo de esterilização. Após o equipamento completar o ciclo de esterilização, colocar o interruptor na posição 0 e abrir a torneira do esgoto lentamente.



Figura 3.10 - Autoclave Uniclave (à esquerda) e painel de controlo (à direita)

A autoclave Sulzer apresenta um painel de controlo onde constam um manómetro, um teclado e um controlador da válvula de descarga. O teclado é constituído por um termómetro digital, um medidor de tempo digital, indicadores de luz LED de alimentação e esterilização e botões de funcionamento. É constituído por uma tampa com manivela (vide figura 3.11). A câmara da autoclave tem uma capacidade de 47 L.

Para iniciar o processo é indispensável verificar que as válvulas do esgoto e da descarga se encontram fechadas e colocar cerca de 2L de água purificada. Em seguida carregar o material a esterilizar, fechar a tampa e ligar a autoclave, colocando o botão na posição “ON”. Parametrizar a temperatura e tempo e pressionar o botão “START”. Depois de terminado o ciclo de esterilização, confirmar a pressão no manómetro, que deverá ser "0". Abrir então a tampa da autoclave e retirar os objetos esterilizados. Mudar o botão para a posição “OFF” e desligar a autoclave da corrente elétrica.



Figura 3.11 - Autoclave Sulzer (à esquerda) e respectivo painel de controlo (à direita)

3.11.1.2. Procedimento

Para realização da qualificação de performance das autoclaves deverá proceder-se à revisão dos documentos de qualificações anteriores e monitorizações de rotina a que estão sujeitas e execução dos ensaios de distribuição de calor, penetração de calor (qualificação física) e de validação biológica (qualificação biológica). Os ensaios térmicos foram realizados por parte de empresa externa certificada e os ensaios de validação biológica foram da responsabilidade dos Laboratórios Vitória, SA. O prestador de serviços externo fornece certificado dos ensaios térmicos realizados.

Distribuição de calor

1. Sensores foram distribuídos uniformemente no interior da câmara em planos horizontais e verticais representativos, incluindo todos os cantos e o centro. Um sensor deve ser colocado adjacente à sonda de controlo. Os sensores devem ser suspensos dentro da câmara, evitando contacto direto com a superfície interior. Foram usados 5 sensores. O esquema de localização dos sensores encontra-se representado na figura 3.12.
2. Calculou-se o F_0 para cada localização.
3. Repetiu-se o ensaio três vezes.

Penetração de calor

1. Sensores foram distribuídos uniformemente no interior das cargas em planos horizontais e verticais representativos, incluindo todos os cantos e o centro. Os sensores devem estar suspensos dentro da câmara, evitando contacto direto com a superfície interior. Foram usados 5 sensores. O esquema de localização dos sensores encontra-se representado nas figuras 3.13 -3.18.
2. Calculou-se o F_0 para cada localização.
3. Repetiu-se o ensaio três vezes.

Qualificação biológica

A autoclave foi carregada de acordo com carga específica junto com indicador biológico dentro da carga, como representado nas figuras 3.19-3.26.

Após o ciclo de esterilização recolheu-se as ampolas dos indicadores biológicos e identificaram-se de acordo com a sua localização na autoclave.

As ampolas submetidas a esterilização foram analisadas da seguinte forma:

- i. Colocou-se as ampolas em álcool isopropílico a 70% durante pelo menos 30 min.;
- ii. Retiraram-se as ampolas do álcool e colocam-se no fluxo laminar durante pelo menos 15 min.;
- iii. Agitou-se e abriu-se as ampolas com o auxílio de uma serra corta-ampolas (previamente esterilizada);

- iv. Em duplicado, inoculou-se 100 µl do conteúdo das ampolas em placas de TSA (*TrypticSoy Agar*)
- v. Colocou-se a incubar durante 2 dias a 60°C±1°C;
- vi. Por fim realizou-se a contagem das unidades formadoras de colónias e o cálculo de F₀ (biológico);
- vii. A análise microbiológica foi efetuada para todas as ampolas sujeitas a esterilização e em 2 ampolas teste (não sujeitas a esterilização), que funcionam como controlo. Para a determinação do N₀ foi necessário realizar diluições que possibilitem a contagem entre 10-300 UFC/placa (N₀ teórico > 10⁶).

Com este estudo pretendeu-se demonstrar experimentalmente que a taxa de letalidade, obtida nos ciclos de esterilização, é suficiente para obter uma redução de 6 log da carga microbiana.

3.11.1.3. Materiais e métodos

Os equipamentos necessários para a execução dos ensaios físicos são pertença do prestador de serviços, sendo este responsável pela sua calibração. O material necessário aos ensaios encontra-se nas tabelas 3.3 e 3.4.

Todo o equipamento utilizado no decorrer da qualificação foi calibrado e os certificados de calibração anexados ao protocolo de qualificação.

Tabela 3.3 - Material fornecido por fornecedor de serviços externo

| Material |
|---|
| 5 sensores calibrados |
| Logger de aquisição de dados térmicos calibrado |

Tabela 3.4 - Material fornecido pelos Laboratórios Vitória

| Bioindicador | Microrganismo | Volume das ampolas |
|--|------------------------------------|--------------------|
| Sterikon Plus | <i>Bacillus Stearothermophilus</i> | 2 ml |
| Material | | |
| Cargas indicadas nas tabelas 3.5 e 3.6 | | |
| Meio de cultura utilizado | | |
| Trypticase Soy Agar (TSA) | | |

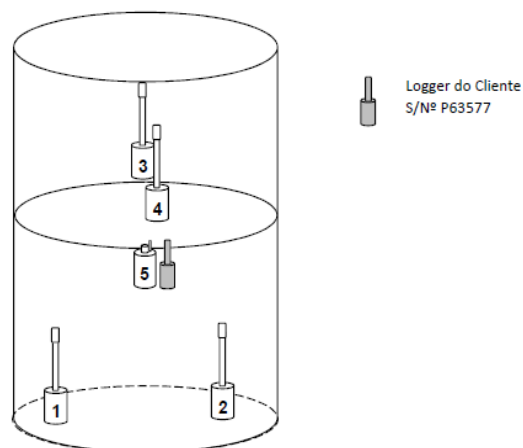


Figura 3.12 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em vazio

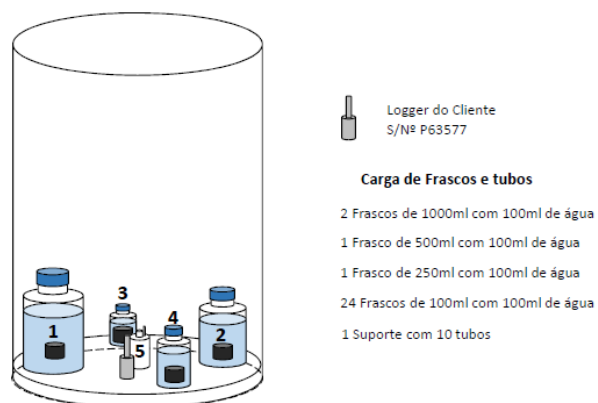


Figura 3.13 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em descontaminação de frascos de vidro

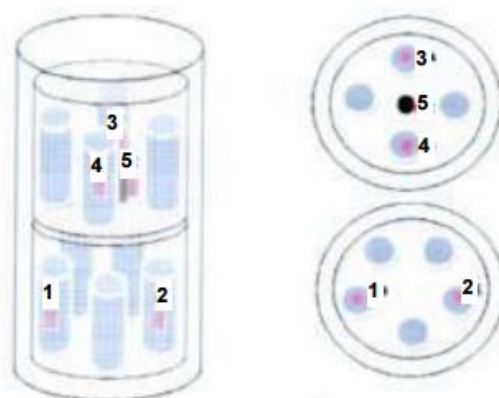


Figura 3.14 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 9 frascos de 1000 ml

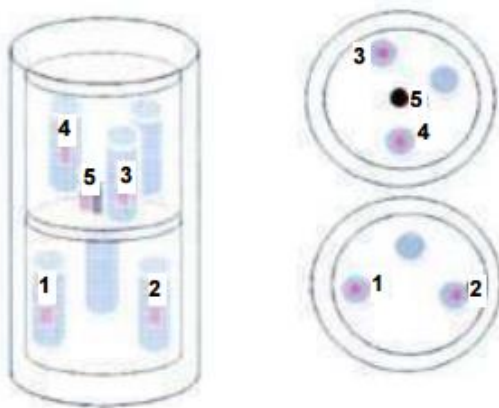


Figura 3.15 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 6 frascos de 1000 ml

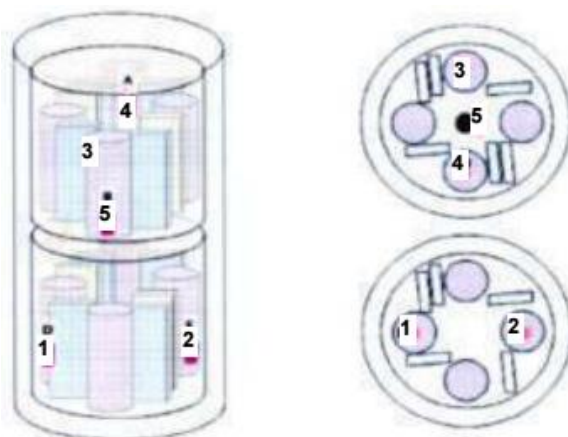


Figura 3.16 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras

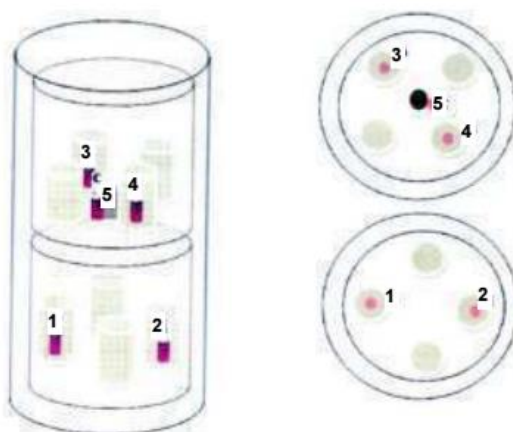


Figura 3.17 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 8 frascos de 250 ml

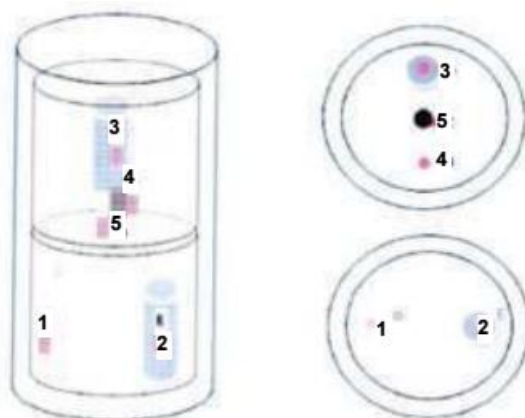
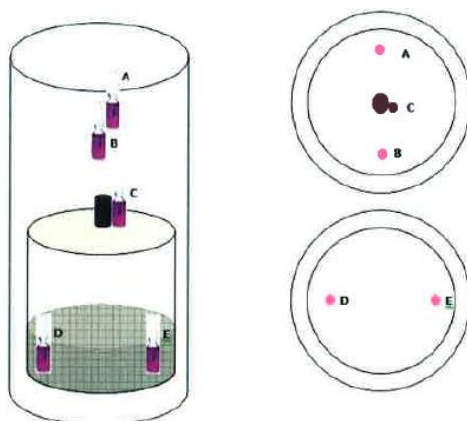


Figura 3.18 - Esquema da posição dos sensores de temperatura em 2 frascos de 1000 ml




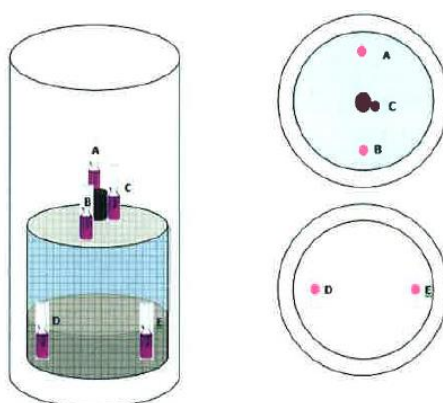
Registro de temperatura (sonda  na posição C):

Figura 3.19 - Esquema da posição dos bioindicadores em vazio



Registro de temperatura (sonda  na posição C):

Figura 3.20 - Esquema da posição dos bioindicadores em placas de Petri

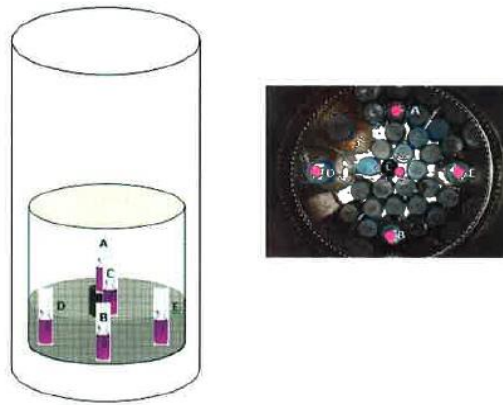
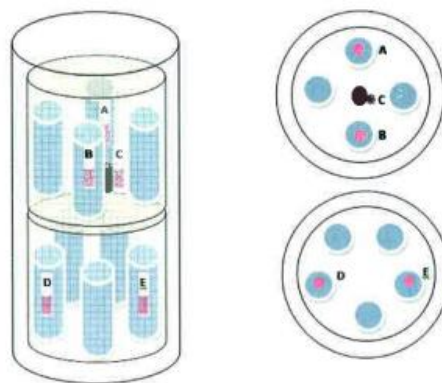


Figura 3.21 - Esquema da posição dos bioindicadores em frascos de vidro




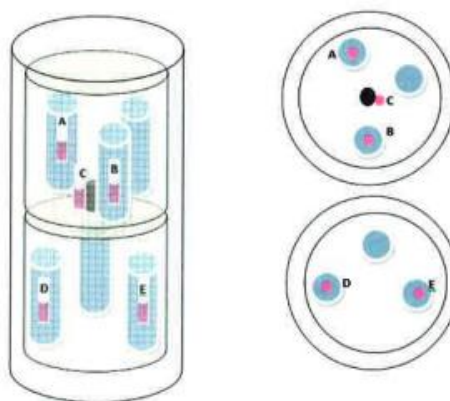
Registo de temperatura (sonda  na posição C):

Figura 3.22 - Esquema da posição dos bioindicadores em 9 frascos de 1000 ml




Registo de temperatura (sonda  na posição C):

Figura 3.23 - Esquema da posição dos bioindicadores em 6 frascos de 1000 ml

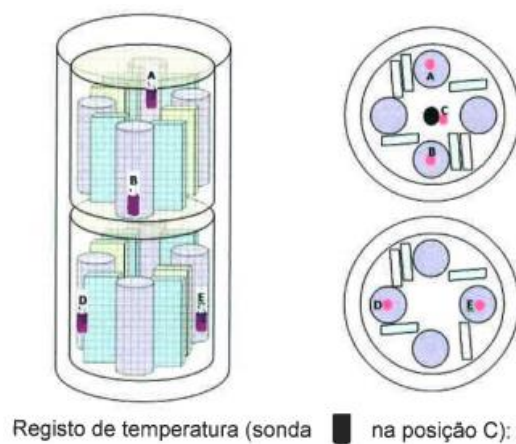


Figura 3.24 - Esquema da posição dos bioindicadores em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras

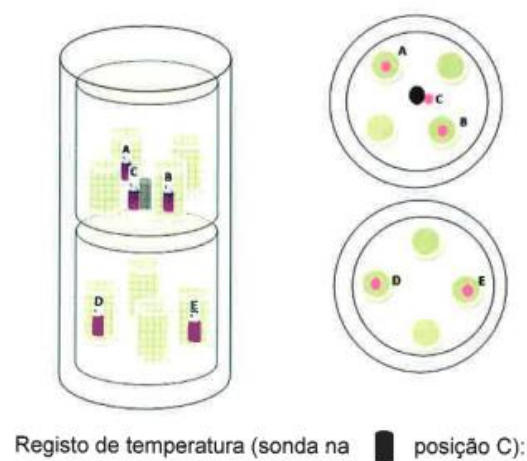


Figura 3.25 - Esquema da posição dos bioindicadores em 8 frascos de 250 ml

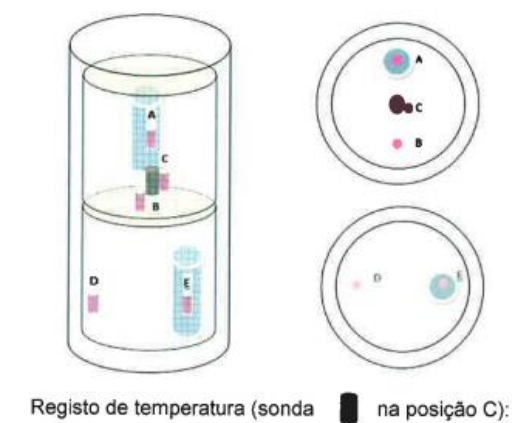


Figura 3.26 - Esquema da posição dos bioindicadores em 2 frascos de 1000 ml

3.11.1.4. Condições de ensaio e critérios de aceitação

A carga a esterilizar e a sua configuração devem ser conforme a rotina. No caso de existirem diferentes tipos de configuração da carga deve ser utilizada a combinação menos favorável, para os correspondentes ciclos de esterilização.

Na tabela 3.5 e 3.6 encontram-se as condições de ensaio a realizar para autoclave Uniclave e Sulzer, respetivamente.

Para as diversas condições de ensaios realizados nas duas autoclaves, os critérios de aceitação são os indicados na tabela 3.7.

Tabela 3.5 - Ensaio a realizar na autoclave Uniclave

| Carga | | Ciclo | Ensaio |
|----------|---|-------------------|--------|
| Em vazio | NA | T=121°C, t=45 min | 3 |
| Em carga | Sacos de descontaminação de placas de Petri | T=121°C, t=45 min | 3 |
| | Descontaminação de frascos de vidro | T=121°C, t=45 min | 3 |

Tabela 3.6 - Ensaio a realizar na autoclave Sulzer

| Carga | | Ciclo | Ensaio |
|----------|---|-------------------|--------|
| Em vazio | NA | T=121°C, t=15 min | 3 |
| Em carga | 9 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t=15 min | 3 |
| | 6 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t=15 min | 3 |
| Em vazio | NA | T=121°C, t=20 min | 3 |
| Em carga | 8 Copos de Filtração, 8 pinças e 4 tesouras | T=121°C, t= 20min | 3 |
| | 8 Frascos de 250 mL (meio de cultura) | T=121°C, t= 15min | 3 |
| | 2 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t= 15min | 3 |

Nota: Assume-se que a densidade do meio de cultura é o mesmo da água, ou seja utiliza-se água para evitar desperdícios e contaminações dos meios de cultura e avarias nas sondas de temperatura.

Tabela 3.7 - Critérios de aceitação

| Carga | | Ciclo | Parâmetro físico | Parâmetro biológico |
|----------|-------|-------------------|-------------------|--|
| Em vazio | NA | T=121°C, t=45 min | $F_0 \geq 45$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |
| | | T=121°C, t=15 min | $F_0 \geq 15$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |
| | | T=121°C, t=20 min | $F_0 \geq 20$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |
| Em carga | Todas | T=121°C, t=45 min | $F_0 \geq 45$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |
| | | T=121°C, t=15 min | $F_0 \geq 15$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |
| | | T=121°C, t=20 min | $F_0 \geq 20$ min | <ul style="list-style-type: none"> Comprovação experimental de redução de 6 log da carga microbiana. F_0 físico $\geq F_0$ biológico ^(*). |

^(*) - F_0 Biológico correspondente a uma redução ≥ 12 log da carga microbiana; NSE de 10^{-6} .

3.11.2. Túnel de despirogenização

3.11.2.1. Descrição do equipamento e do seu funcionamento

O túnel de despirogenização é um forno com um tapete que transporta as ampolas, por zonas de várias temperaturas a que é fornecida ar filtrado (filtros HEPA) e aquecido, como esquematizado na figura 3.27 [70].

O calor seco pode ser utilizado para despirogenizar material de vidro, sendo este o meio físico utilizado no túnel de secagem e despirogenização, no qual a distribuição se efetua por convecção forçada [70].

A despirogenização do produto passa pelos seguintes passos:

- As ampolas saem da máquina de lavar e entram para o túnel, sendo depositadas no tapete transportador do túnel.
- Na entrada do túnel as ampolas são submetidas a um pré-aquecimento.

- c) Em seguida passam pela zona de aquecimento 1 e 2, onde sofrem um processo de secagem, esterilização e despirogenização com ar quente à temperatura de 300°C ou 320°C².
- d) Na fase final, as ampolas são arrefecidas na zona de arrefecimento num intervalo de temperatura entre 10-15°C através do ar de refrigeração.
- e) Finalmente saem do túnel e entram para a máquina de enchimento.

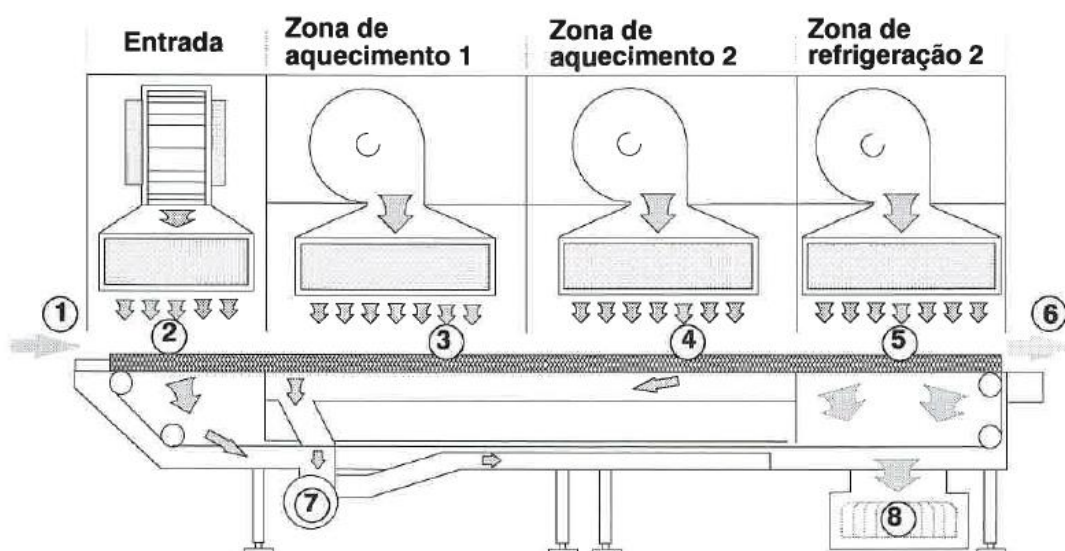


Figura 3.27 - Representação esquemática do túnel [70]

- Legenda: 1 – Alimentação dos objetos através do tapete transportador;
 2 – Proteção contra contaminação assim como pré-aquecimento dos objetos;
 3 e 4 – Secagem, esterilização e despirogenização dos objetos com ar quente à temperatura de 300°C²;
 5 – Arrefecimento até aos 10-15°C através da temperatura do ar de refrigeração;
 6 – Zona de saída;
 7 – Sucção de vapores no começo da zona de secagem;
 8 – Aspiração do ar de refrigeração durante o transporte.

O funcionamento correto do túnel de esterilização depende, fundamentalmente, do ajuste do balanço de ar. Este tem como objetivo a produção sob condições de compartimento limpo e evitar o intercâmbio de ar ambiente não esterilizado e ar esterilizado [70].

O objetivo é atingido através de uma ligeira sobre pressão (aproximadamente 3 Pa) na entrada, parte quente e parte fria e velocidades de ar aproximadamente de 0,6 m/s na estrada durante a produção, 0,5-0,6 m/s na parte quente durante a produção (aproximadamente 1/s quando a parte quente está fria), aproximadamente 0,6 m/s na parte fria durante a produção [70].

² A temperatura de 320°C é aplicável somente para produtos com enchimento asséptico.

A máquina foi construída de acordo com norma europeia, e deve ser utilizada nas seguintes condições ambientais a seguir enunciadas na tabela 3.8.

Tabela 3.8 – Condições ambientais de trabalho para o túnel [70]

| | |
|--------------------------------|----------------------|
| Temperatura ambiente | Entre + 5°C e + 35°C |
| Humidade relativa do ar | Entre 30% e 60% |

3.11.2.2. Materiais e métodos

O material necessário para os ensaios de distribuição de calor, penetração de calor e biológicos encontram-se nas tabelas 3.9 – 3.11.

Tabela 3.9 - Material necessário para ensaio de distribuição de temperatura

| Material e equipamento necessário (Laboratórios Vitória) | Material e equipamento necessário (Fornecedor de serviços) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ampolas dos diferentes formatos - Peça corredeira para fixar as sondas | <ul style="list-style-type: none"> - 10 sondas calibradas ⁽¹⁾ - Equipamento aquisição dados térmicos calibrado ⁽¹⁾ |

⁽¹⁾ Deverão ser fornecidos os registos e certificados de calibração.

Tabela 3.10 - Material necessário para os ensaios de penetração de calor e qualificação biológica

| Material e equipamento necessário (Laboratórios Vitória) | Material e equipamento necessário (Fornecedor de serviços) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ampolas dos diferentes formatos - Ampolas dos diferentes formatos inoculadas com endotoxina | <ul style="list-style-type: none"> - 10 sondas calibrados ⁽¹⁾ - Equipamentos de aquisição de dados térmicos calibrado ⁽¹⁾ |

⁽¹⁾ Deverão ser fornecidos os registos e certificados de calibração

Tabela 3.11 - Material para qualificação biológica

| |
|---|
| Reagentes |
| Endotoxina de <i>E.coli</i> |
| Reagente LAL de sensibilidade 0.125 EU/ml |
| Água LAL, <i>BioWhittaker</i> |
| Material |
| Ampolas de vidro de formato 2 ml; |
| Tubos de vidro borosilicato despirogenados, 10 x 75 mm |
| Tubos de vidro borosilicato despirogenados, 18 x 150 mm |
| Pipetas despirogenadas de 1 ml e 10 ml |
| Pontas de 2-200 µL apirogénicas |
| Pontas Combitips plus 5 ml |
| Equipamento |
| Vórtex |
| Banho termostatizado a 37°C; |
| Estufa a 35-37°C; |
| Fluxo laminar; |
| Potenciômetro. |
| Micropipeta “Eppendorf” 10-100 µL |
| Micropipeta “Eppendorf” 20-200 µL |
| Multipette E3x “Eppendorf” |

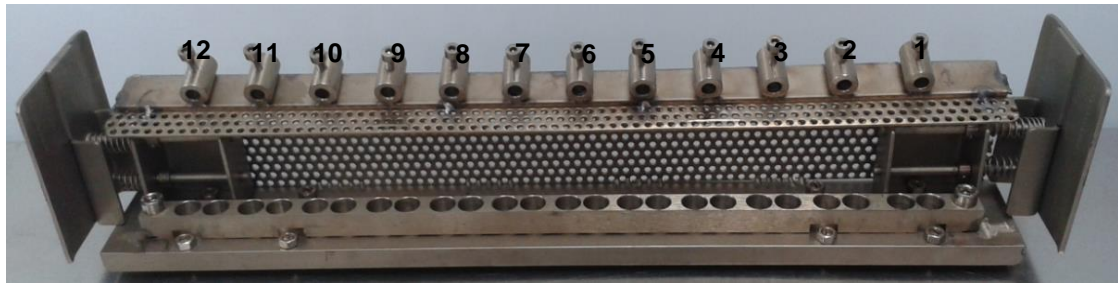


Figura 3.28 - Localização dos sensores na peça corrediça no ensaio de distribuição de calor

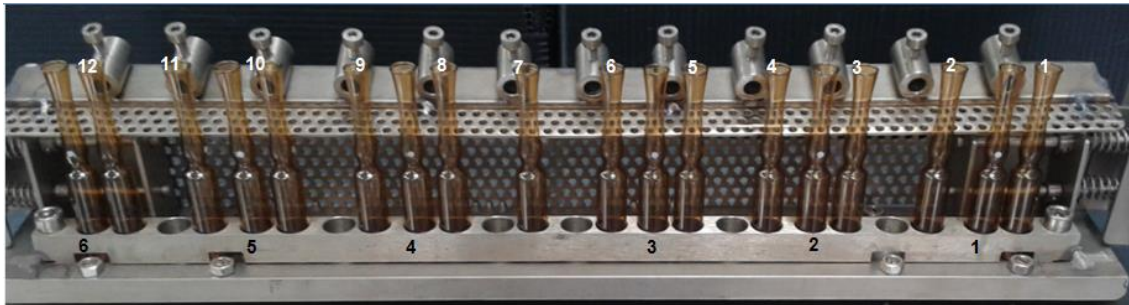


Figura 3.29 - Localização dos sensores (1 a 12- cor branca) e ampolas inoculadas (1 a 6 – cor preta) em ensaios de penetração de calor e validação biológica

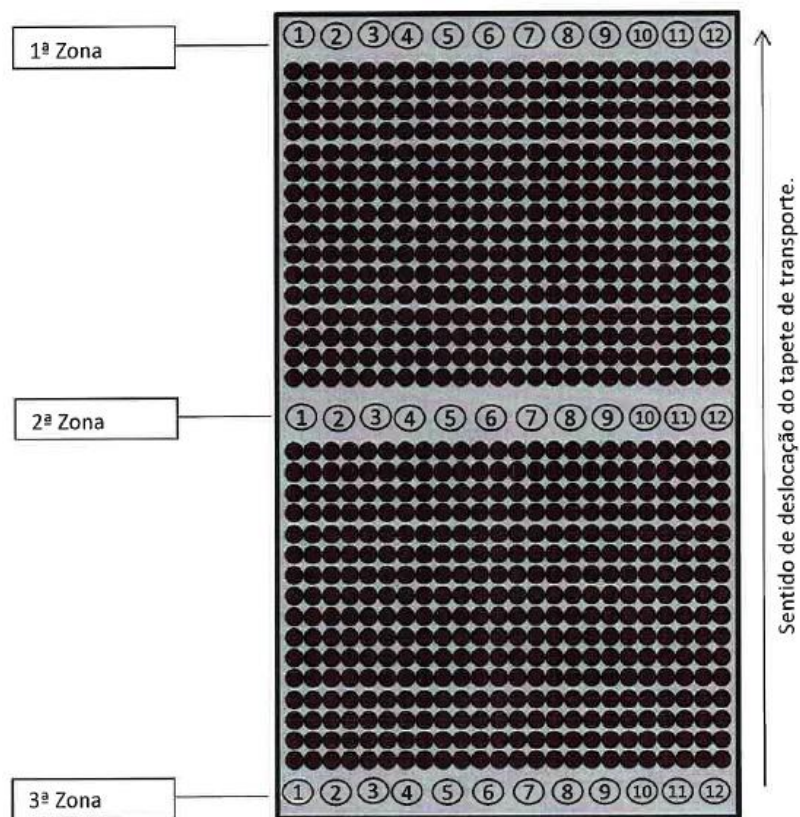


Figura 3.30- Dimensões internas do equipamento

3.11.2.3. Procedimento

Para realização da qualificação de performance do túnel de despirogenização deverá proceder-se à revisão dos documentos de qualificações anteriores e a monitorizações de rotina (manutenção preventiva do equipamento, calibrações) a que está sujeita o equipamento de despirogenização e execução dos ensaios de distribuição de calor, penetração de calor (qualificação física) e de validação biológica (qualificação biológica). Para além destes ensaios deverá realizar-se a verificação das condições do equipamento, para as diferentes zonas da máquina, semestralmente para os seguintes parâmetros: ensaios de penetração dos filtros HEPA, ensaios de velocidade do ar, ensaio de direção e visualização fluxo de ar e contagem de partículas. A temperatura e a humidade da sala devem ser monitorizadas, através colocação de sonda calibrada na sala. Deverá ser anexado a esta qualificação, as condições ambientais registadas durante os ensaios realizados. Os equipamentos e sondas utilizadas na qualificação deve ser calibrada e os registos anexados.

Distribuição de temperatura (em carga)

1. Procedeu-se à lavagem das ampolas, do formato 2 ml, na máquina de lavar ampolas.
2. Fixou-se as 12 sondas na peça corrediça. Ver localização das sondas na figura 3.28.
3. Colocou-se a peça corrediça com as 12 sondas, junto das primeiras ampolas à zona de carga do túnel (1ª zona), conforme figura 3.30.
4. Após a colocação da peça corrediça com as sondas, pressionou-se a tecla F1 para iniciar o funcionamento da máquina. O ensaio iniciou-se quando as sondas atingem a zona de aquecimento.
5. Repetiu-se o ensaio, colocando a peça corrediça com as sondas no meio, entre ampolas (2ª zona) e um terceiro ensaio com a peça no fim do lote, após as últimas ampolas (3ª zona), conforme a figura 3.30.
6. Realizou-se 3 ensaios à temperatura determinada (300°C e 320°C).
7. Conclui-se o ensaio quando as sondas chegaram à porta de passagem para a máquina de enchimento.

Penetração de calor e validação biológica (em carga)

Os ensaios de penetração de calor e inativação/remoção de endotoxinas foram realizados em simultâneo.

1. Procedeu-se à lavagem das ampolas, do formato 2 mL, na máquina de lavar ampolas.
2. Fixou-se 12 sondas dentro de 12 ampolas e as ampolas inoculadas (6 unidades). Ver localização das sondas e ampolas nas figuras 3.29 e 3.31.



Figura 3.31 – Localização do sensor no estudo de penetração de calor

3. Colocou-se a peça corrediça com as sondas e ampolas inoculadas, junto das primeiras ampolas à zona de carga do túnel.
4. Após a colocação da peça corrediça com as sondas, pressionou-se a tecla F1 para iniciar o funcionamento da máquina.
5. Repetiu-se 2 e 3, colocando a peça corrediça no meio, entre as ampolas e no fim do lote, após as últimas ampolas, como representado na figura 3.30. O ensaio iniciou-se quando as sondas atingem a zona de aquecimento.
6. Realizou-se 3 ensaios para cada zona (início, meio e fim) às temperaturas de 300°C e 320°C.
7. Conclui-se o ensaio quando as sondas chegam porta de passagem para a máquina de enchimento.
8. Depois de cada ciclo, recolheu-se as ampolas submetidas ao ciclo de despirogenização, para pesquisa da quantidade de endotoxina residual (qualificação biológica).

Qualificação biológica

Inoculação das ampolas com Endotoxina

Reconstitui-se o vial da endotoxina Standard com 5 ml de água *Limulus ameobocyte lysate* (LAL), de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante. Assim reconstituída a concentração final de endotoxina é de cerca de 2.000.000 EU/ml.

A partir desta solução mãe dilui-se para 20.000 EU/ml, por exemplo, 0,2 ml de solução mãe para 20 ml de água LAL.

Inoculou-se 50 ampolas com 100 µl da solução anterior. Cada ampola ficou inoculada com cerca de 2.000 EU/ml.

Secou-se as ampolas em estufa a 35-37°C durante 48 h (a endotoxina adere ao vidro).

Verificação da qualidade das ampolas utilizadas

Antes de qualquer inoculação verificou-se o teor de endotoxinas nas ampolas rececionadas do fabricante, reconstituindo o material em teste com uma quantidade adequada de água apirogénica (1 ml).

De seguida, o material foi agitado em vortex durante 10 minutos, para que na eventualidade de existir qualquer endotoxina adsorvida ao vidro, esta passe para a água.

Cálculo da taxa de recuperação nas ampolas inoculadas

A taxa de recuperação é calculada através da seguinte fórmula:

$$TR (\%) = \frac{\text{Conc.de endotoxina da solução utilizada para inoculação das ampolas}}{\text{Conc. de endotoxina nas ampolas inoculadas}} \times 100 \quad \text{Equação 3.17}$$

Determinação da concentração de endotoxina da solução utilizada para inoculação das ampolas

O teste foi realizado de acordo com o método gel-clot, realizando para isso a seguinte série de diluições:

Tabela 3.12 – Diluições e respectivas concentrações para o método gel-clot

| Diluição | Concentração |
|----------|-----------------|
| 1:10 | 200EU/ampola |
| 1:80 | 25EU/ampola |
| 1:800 | 2,5EU/ampola |
| 1:8000 | 0,250EU/ampola |
| 1:16000 | 0,125EU/ampola |
| 1:32000 | 0,0625EU/ampola |

O cálculo da concentração de endotoxinas foi efetuado utilizando a última série de diluição em que existe reação.

Determinação da concentração de endotoxina nas ampolas inoculadas (controlo positivo) - IU_0

Determinou-se a concentração de endotoxina no controlo positivo reconstituindo o material em teste com uma quantidade adequada de água apirrogénica (1 ml).

De seguida, o material foi agitado em vortex durante 10 minutos, para que a endotoxina (até aqui adsorvida ao vidro) passe para a água.

Diluiu-se o conteúdo do material reconstituído de modo a obter várias concentrações de endotoxina, de acordo com as diluições referidas anteriormente (25; 2,5; 0,250; 0,125 e 0,06 EU/ml) e assim, permitiu quantificar a quantidade total de endotoxina que foi inoculada no material teste.

Para determinação da concentração de endotoxina activa nas ampolas após processo de despirogenização foi realizado o teste de endotoxina bacteriano (BET) através da combinação de uma amostra de teste líquido com o reagente *Limulus amoebocyte lysate* (LAL) e medição do resultado proporcional resultante via método de gelificação ou gel clot.

Com base nos fatores de diluição utilizados e nos “endpoints” de cada reação, calcular a concentração de endotoxinas.

Cálculo do teor em endotoxinas nas amostras que passaram pelo túnel - IU_f

O teor em endotoxinas nas amostras que passaram pelo túnel foi calculado de um modo idêntico ao da taxa de recuperação, não havendo, porém, nenhuma diluição das amostras. O teste foi executado em duplicado para todas as amostras não diluídas e em duplicado com padrão.

Cálculo do teor de redução na concentração de endotoxinas

Determinou-se a diferença logarítmica entre as concentrações de endotoxina nas ampolas antes de passarem pelo túnel e depois de passarem pelo túnel, equação 3.16. Esta redução deve ser no mínimo de 3 log.

3.11.2.4. Condições de ensaio e critérios de aceitação

Na tabela 3.13 apresenta-se os ensaios que devem ser realizados para a qualificação do túnel de secagem e esterilização.

Os critérios de aceitação da qualificação física e biológica encontram-se na tabela 3.14 e 3.15, respectivamente.

Tabela 3.13 Resumo dos ensaios de qualificação a realizar

| Validação | Formato de ampola | Ciclo | N.º ensaios |
|------------------------------|-------------------|---------|-------------|
| Distribuição de calor | 2 ml | T=320°C | 3 |
| | | T=300°C | 3 |
| Penetração calor e biológica | 2 ml | T=320°C | 3 |
| | | T=300°C | 3 |

Tabela 3.14 - Critérios de aceitação da qualificação física

| Descrição | Parâmetros | Valor referência |
|--|-----------------------|--|
| Demonstrar que no túnel está à temperatura estabelecida e tempo necessário para realizar a despirogenização | Distribuição de calor | $F_H \geq 30 \text{ min}, T = 250^\circ\text{C}$ |
| Demonstrar, que no interior das ampolas, estão sujeitas à temperatura estabelecida e tempo necessário para realizar a despirogenização | Penetração de calor | $F_H \geq 30 \text{ min}, T = 250^\circ\text{C}$ |

Tabela 3.15 - Critério de aceitação para qualificação biológica

| Descrição | Parâmetros | Valor referência |
|--|--|------------------|
| Demonstrar a inativação necessária da endotoxina | Diminuição da concentração de endotoxina | $\geq 3 \log$ |

3.12. Resultados e discussão

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados da revisão documental das qualificações anteriores existentes e manutenções preventivas e calibrações das autoclaves do laboratório de microbiologia e do túnel de despirogenização e os resultados dos ensaios térmicos e microbiológicos da qualificação de performance.

3.12.1. Autoclaves Laboratório de Microbiologia

i. Autoclave Uniclave

Análise documental e retrospectiva

Após revisão documental das qualificações de instalação, de operação e de performance da Autoclave Uniclave verifica-se que estas não estão conformes, uma vez que não existe evidência documentada da realização de qualquer qualificação a este equipamento. Uma vez que este equipamento proveio de outra fábrica, a ocorrência de uma alteração de localização para a empresa impõe que seja realizada uma nova IQ/OQ. É necessário assim a elaboração de protocolo e execução de IQ/OQ.

As calibrações realizadas aos geradores de temperatura e pressão estão conformes, existindo um certificado de calibração dos ensaios de temperatura e pressão que comprovam.

Resultados dos ensaios térmicos e microbiológicos

Os resultados em resumo obtidos dos ensaios térmicos (distribuição de temperatura, penetração de calor) e validação biológica na autoclave Uniclave para as diferentes cargas utilizadas apresentam-se nas tabelas 3.16 - 3.18. Os resultados em detalhe dos ensaios térmicos realizados por entidade certificada constam em anexo A.3. Estes incluem os perfis de temperatura e pressão vs tempo e ainda F_0 acumulado para cada sonda utilizada e as suas localizações na autoclave.

Tabela 3.16 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log No – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|
| 1 | 87,26 - 88,09 | 1,2x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 79,12 - 79,89 | | | |
| 3 | 71,51 - 72,90 | | | |

Tabela 3.17 - Resultados físicos e microbiológicos, em sacos de descontaminação de placas de petri com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log No – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|
| 1 | 56,80 - 63,22 | 1,3x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 41,94 - 56,64 | | | |
| 3 | 53,17 - 70,42 | | | |

Tabela 3.18 - Resultados físicos e microbiológicos, em descontaminação de frascos de vidro com ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log No – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|
| 1 | 53,32 – 83,41 | 1,1x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 65,87 – 75,42 | | | |
| 3 | 72,32 – 82,46 | | | |

Após realização dos ensaios da distribuição da temperatura a vazio constata-se que o F₀ mínimo foi de 71,51 minutos no ensaio 3, no sensor nº1. Verifica-se assim que F₀ físico ≥ 45 min em todos os pontos e portanto o parâmetro físico foi atingido. Verifica-se ainda que o desvio espacial dos valores de F₀ físico entre os 5 sensores é reduzido, nos três ensaios, o que demonstra uma homogeneidade de temperatura atingida na câmara e a repetibilidade dos resultados.

Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana. Verifica-se ainda que segunda a abordagem utilizada para desenvolver ciclos de esterilização para processos de calor húmido (método overkill), F₀ ≥ 12 e portanto proporciona uma redução de microrganismos de pelo menos 12log e portanto um NSE ≥ 10⁻⁶.

Após realização dos ensaios de penetração de calor em placas de petri constata-se que o F₀ mínimo obtido foi de 41,94 minutos no ensaio 2, no sensor nº4, sendo o valor de F₀ inferior ao pretendido. Verifica-se assim que não obedece ao critério de aceitação F₀ ≥ 45 min em todos os pontos. No entanto, o valor estabelecido de 45 minutos já é sobrestimado considerado uma margem de segurança, devido à possibilidade de perda de eficiência e retardação da penetração

do vapor, pois pode haver ar aprisionado nos sacos utilizados. O tempo mínimo de exposição reconhecido é de 30 minutos, sendo a redução da carga microbiana atingida, por isso não tem impacto, não necessita ação.

Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana. Verifica-se também que $F_0 \text{ físico} \geq 12$ e portanto proporciona uma redução de microrganismos de pelo menos 12log e portanto um $NSE \geq 10^{-6}$.

Após realização dos ensaios de penetração de calor em descontaminação de frascos de vidro constata-se que F_0 mínimo obtido foi de 53,32 minutos. Verifica-se assim que $F_0 \text{ físico} \geq 45$ min em todos os pontos, sendo possível considerar a repetibilidade dos ciclos e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

Conclui-se portanto, após a execução do protocolo de qualificação de performance, que a autoclave Uniclave, para as carga e ciclos anteriormente indicados, está conforme com os critérios de aceitação físicos e biológicos, estabelecidos pelo utilizador. O equipamento Uniclave está qualificado e pode ser utilizado sem restrições.

Da análise de resultados dos ensaios térmicos verifica-se ainda que os valores de F_0 nos ensaios de distribuição de calor (em vazio) apresentam valores bastante superiores aos valores dos ensaios de penetração de calor (em carga), como era esperado, uma vez que é mais fácil a temperatura atingir temperaturas superiores em vazio do que no interior da carga em que o calor têm de aquecer a superfície da mesma.

Comparando os valores F_0 com carga, constata-se que são superiores na carga com frascos de vidro do que na carga de placas de Petri como era esperado uma vez que o vidro é melhor condutor de calor do que o plástico das placas.

ii. Autoclave Sulzer

Análise documental e retrospectiva

Após revisão documental das qualificações de instalação, de operação e de performance da Autoclave Sulzer verifica-se que não está conforme, uma vez que não existem evidências da realização de qualquer qualificação a este equipamento. Uma vez que este equipamento proveio de outra fábrica, a ocorrência de uma alteração de localização para a empresa impõe que seja realizada uma nova IQ/OQ. É necessário ainda a elaboração de protocolo de IQ/OQ.

As calibrações realizadas aos geradores de temperatura e pressão estão conformes, existindo um certificado de calibração dos ensaios de temperatura e pressão que comprovam.

Resultados dos ensaios térmicos e microbiológicos

Nas tabelas 3.19 – 3.25 apresentam-se o resumo dos resultados obtidos dos ensaios térmicos (distribuição de temperatura, penetração de calor) e validação biológica na autoclave Sulzer para as diferentes cargas utilizadas. Os resultados em detalhe dos ensaios térmicos realizados por entidade certificada constam em anexo A.4. Estes incluem os perfis de

temperatura e pressão vs tempo e ainda F_0 acumulado para cada sonda utilizada e as suas localizações na autoclave.

Tabela 3.19 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=15$ min)

| Ensaio | F_0 (min.) | Esporos/ampola N_0 | Esporos/ampola N | $\log N_0 - \log N$ |
|--------|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 19,85 – 22,36 | $1,2 \times 10^6$ | $< 1 \times 10^0$ | 6 |
| 2 | 17,92 – 20,22 | | | |
| 3 | 18,60 - 21,06 | | | |

Tabela 3.20 - Resultados físicos e microbiológicos, em 9 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=15$ min)

| Ensaio | F_0 (min.) | Esporos/ampola N_0 | Esporos/ampola N | $\log N_0 - \log N$ |
|--------|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 15,68 – 28,70 | $1,1 \times 10^6$ | $< 1 \times 10^0$ | 6 |
| 2 | 19,05 – 21,39 | | | |
| 3 | 29,03 – 36,69 | | | |

Tabela 3.21 - Resultados físicos e microbiológicos, em 6 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=15$ min)

| Ensaio | F_0 (min.) | Esporos/ampola N_0 | Esporos/ampola N | $\log N_0 - \log N$ |
|--------|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 16,55 – 18,64 | $1,1 \times 10^6$ | $< 1 \times 10^0$ | 6 |
| 2 | 17,25 – 19,24 | | | |
| 3 | 16,14 – 21,32 | | | |

Tabela 3.22 - Resultados físicos e microbiológicos, em vazio com ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=20$ min)

| Ensaio | F_0 (min.) | Esporos/ampola N_0 | Esporos/ampola N | $\log N_0 - \log N$ |
|--------|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 31,32 – 32,27 | $1,2 \times 10^6$ | $< 1 \times 10^0$ | 6 |
| 2 | 30,22 – 30,83 | | | |
| 3 | 27,05 - 27,55 | | | |

Tabela 3.23 - Resultados físicos e microbiológicos, em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras com ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log N ₀ – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 35,28 – 42,72 | 1,1x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 28,54 – 31,45 | | | |
| 3 | 30,20 – 32,04 | | | |

Tabela 3.24 - Resultados físicos e microbiológicos, em 8 frascos de 250 mL com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log N ₀ – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 31,51 – 32,56 | 1,1x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 29,06 – 29,73 | | | |
| 3 | 31,95 – 32,77 | | | |

Tabela 3.25 - Resultados físicos e microbiológicos, em 2 frascos de 1000ml, com ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | F ₀ (min.) | Esporos/ampola N ₀ | Esporos/ampola N | Log N ₀ – logN |
|--------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 40,07 – 44,96 | 1,1x10 ⁶ | < 1x10 ⁰ | 6 |
| 2 | 23,28 – 31,81 | | | |
| 3 | 27,77 – 34,20 | | | |

Após realização dos três ensaios da distribuição da temperatura a vazio para o ciclo de 15 minutos constata-se que o F₀ mínimo obtido foi de 17,92 min. Verifica-se assim que F₀ físico ≥ 15 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

Após realização dos ensaios de penetração de calor para a carga de 9 frascos de 1000 ml o F₀ mínimo obtido foi de 15,68 minutos. Verifica-se assim que F₀ físico ≥ 15 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

O F₀ mínimo obtido para a carga de 6 frascos de 1000 ml o F₀ mínimo obtido foi de 16,14 minutos. Verifica-se assim que F₀ físico ≥ 15 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

Para a carga em vazio e ciclo de 20 min o F₀ mínimo obtido foi de 27,05. Verifica-se assim que F₀ físico ≥ 20 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

O F_0 mínimo obtido para a carga de 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras foi de 28,54 minutos. Verifica-se assim que F_0 físico ≥ 20 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana.

O F_0 mínimo obtido para a carga de 8 frascos de 250 ml foi de 29,06 minutos. Verifica-se assim que F_0 físico ≥ 15 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana, demonstrando que a autoclave para esta carga e ciclo tem uma performance segundo os parâmetros biológicos estabelecidos.

O F_0 mínimo obtido para a carga de 2 frascos de 1000 mL o F_0 mínimo obtido foi de 23,28 minutos. Verifica-se assim que F_0 físico ≥ 15 min. em todos os pontos, e portanto o parâmetro físico foi atingido. Os resultados experimentais da qualificação biológica comprovam a redução de 6 log da carga microbiana, demonstrando que a autoclave para esta carga e ciclo tem uma performance segundo os parâmetros biológicos estabelecidos.

No entanto os resultados dos ensaios para as cargas de 8 frascos de 250 mL e carga de 2 frascos de 1000 mL indicam que estiveram 20 minutos e não 15 minutos, como era pretendido e como ilustrado nas figuras 3.32 e 3.33. Isto ocorreu por um erro na seleção do *set point* do parâmetro tempo, existindo uma extensão do mesmo.

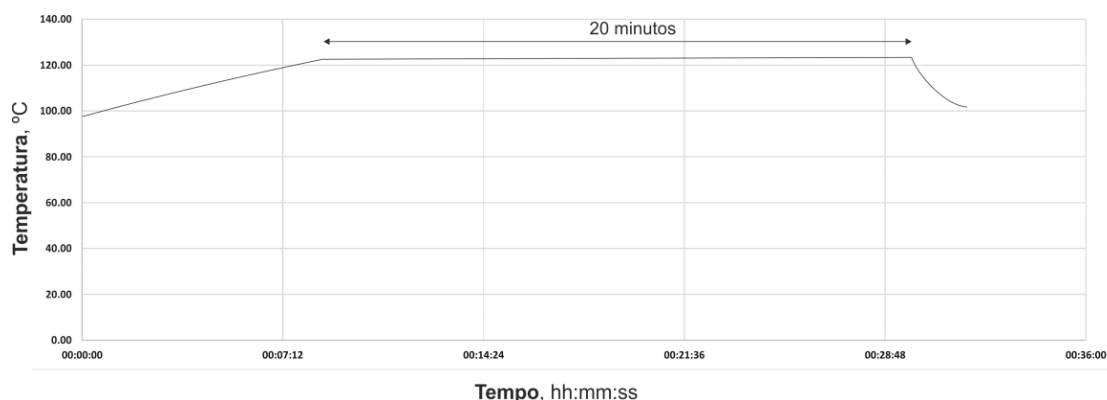


Figura 3.32 - Perfil de temperatura no 1º ensaio térmico com carga 8 frascos de 250 mL

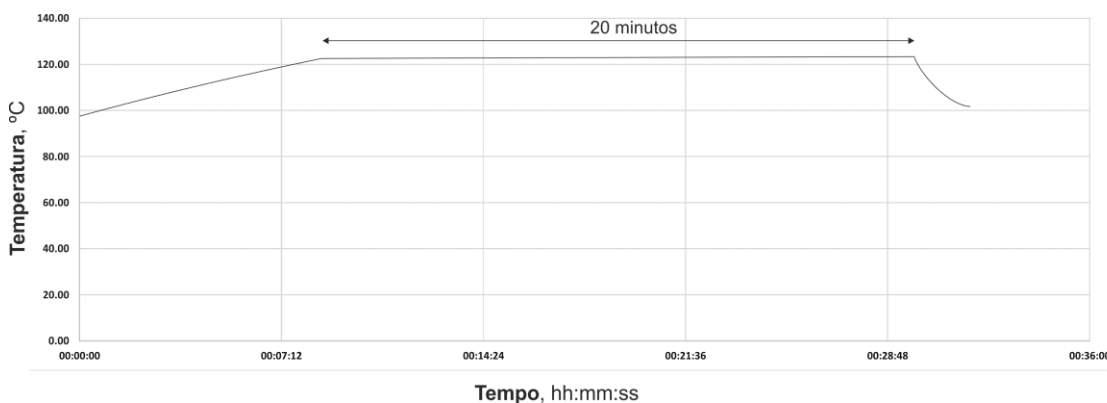


Figura 3.33 - Perfil de temperatura no 1º ensaio térmico com carga 2 frascos de 1000 mL

Após a execução do protocolo de qualificação de performance, conclui-se que a autoclave Sulzer, para as carga e ciclos na tabela 3.26, estão conforme com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador. O equipamento Sulzer está qualificado e pode ser utilizado sem restrições, para os ciclos indicados.

Para as cargas e ciclos enunciados na tabela 3.27 existe a dúvida em relação ao tempo em que o ciclo se manteve a 121°C. Os resultados dos ensaios indicam que estiveram 20 minutos e não 15 minutos, como era esperado. Devido às dúvidas existentes, foi solicitada a repetição destes ensaios.

Tabela 3.26 – Cargas e ciclos com resultados conforme

| Carga | Ciclo | Ensaio |
|---|--------------------|---------------|
| 9 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t=15 min | 3 |
| 6 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t=15 min | 3 |
| 8 Copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras | T=121°C, t= 20 min | 3 |

Tabela 3.27 – Cargas e ciclos com resultados não conforme

| Carga | Ciclo | Ensaio |
|--|-------------------|---------------|
| 8 Frascos de 250mL (meio de cultura) | T=121°C, t= 15min | 3 |
| 2 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | T=121°C, t= 15min | 3 |

Constata-se ainda que, para ambas as autoclaves, os valores de F_0 obtidos são bastante elevados em relação aos requeridos, os ciclos de esterilização estão sobredimensionados. Sugere-se a revisão dos ciclos de esterilização, ajustando o valor dos ciclos com redução do tempo de esterilização, estudo de melhoria de eficiência energética.

Valores de F_0 muito elevados, correspondente a tempos de exposição muito prolongados ou temperaturas muito elevadas, podem ter consequências no meio de cultura, nomeadamente degradar os nutrientes do meio de cultura e desnaturar as proteínas do meio. Para assegurar que os meios de cultura estão conformes faz-se medições das condições físicas e químicas do meio a todos os lotes, por exemplo: medições de pH, aspeto, solidez, presença de artefactos óticos e indicadores biológicos. O meio necessita de certas condições conforme este for de promoção de crescimento ou inibição de crescimento.

Deverá existir requalificação das autoclaves, com a periodicidade anual. Esta deverá conter revisão documental (registos de manutenção, revisão de documentos normativos) e estudo de penetração de calor para carga determinada (um ensaio). A carga deverá ser aquela que apresenta o pior caso. Este é estabelecido pelo F_0 mais baixo. Assim determinou-se os piores casos para os ciclos utilizados que constam na tabela 3.28.

Qualquer mudança ou alteração deve ser avaliada. A alteração ou mudança pode necessitar apenas de uma requalificação. Alterações às cargas, tanto na sua distribuição e/ou constituição, como também dos parâmetros do ciclo, requerem nova qualificação. Deverão ser elaborados protocolos de requalificação, que reflitam as anteriores considerações.

Tabela 3.28 – Carga e ciclo que apresentam pior caso

| Autoclave | Ciclo | Carga | Fo (min.) |
|-----------|--------------------|---|-----------|
| Sulzer | T=121°C, t=15 min | 9 Frascos de 1000 mL (meio de cultura) | 15,68 |
| | T=121°C, t=20 min | 8 Copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras | 30,15 |
| Uniclave | T=121°C, t= 45 min | Sacos de descontaminação de placas | 41,94 |

3.12.2. Túnel de despirogenização

Análise documental e retrospectiva

Após revisão documental da qualificação do túnel de despirogenização verifica-se que esta está conforme, uma vez que existem evidências documentadas da realização de qualificação de instalação e operação a este equipamento. A qualificação de performance não está conforme, uma vez que não existe requalificação física e biológica dentro da periodicidade exigida (anual). Relativamente à manutenção preventiva do equipamento esta está conforme, sendo realizada trimestralmente, existindo evidências da sua execução registadas no sistema de software Prisma 3, correspondente à OT 104121. Quantas às calibrações foram realizadas aos sete manómetros de pressão diferencial existentes e a duas sondas de temperatura, para além da calibração das sondas utilizadas no ensaio.

Resultados dos ensaios térmicos e microbiológicos

Os resultados obtidos dos ensaios de distribuição de calor e penetração de calor no túnel de despirogenização realizados pela empresa externa E.IA. encontram-se nas tabelas 3.29 - 3.32.

Tabela 3.29 – Resultados de F_H físico nos três ensaios da distribuição de calor a 300°C

| Ensaio | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 180,76 - 212,78 | 132,97 - 180,74 | 42,98 - 53,41 |
| 2 | 154,53 - 196,19 | 170,61 - 221,84 | 42,97 - 53,40 |
| 3 | 147,42 - 186,97 | 159,61 - 201,74 | 78,96 - 90,59 |

Tabela 3.30 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de penetração de calor a 300°C

| Ensaio | F_H físico | | |
|--------|----------------------|-----------------|---------------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 10,03 – 15,10 | 38,99 – 72,87 | 61,92 – 105,21 |
| 2 | 25,54 – 85,98 | 42,42 – 73,60 | 9,09 – 11,56 |
| 3 | 28,02 – 48,49 | 47,55 – 66,86 | 9,98 – 20,62 |

Após realização dos ensaios de distribuição de calor a 300°C constata-se que F_H físico é superior a 30 min em todos os sensores e nos 3 ensaios, há repetibilidade dos resultados, cumprindo os critérios de aceitação ($F_H \geq 30$ min; $T = 250^\circ\text{C}$). Portanto o calor distribui-se em conformidade, atingindo as três zonas. No entanto, verifica-se uma diminuição acentuada dos valores de F_H na 3ª zona (fim do lote), como se pode evidenciar na tabela 3.29. Na figura 3.34 verifica-se que nesta zona atinge valores temperatura elevados durante menos tempo.

Após realização dos ensaios de penetração de calor a 300°C para ampolas de 2 mL constata-se que no ensaio nº 1, na 1ª zona não é atingido o F_H estabelecido em nenhum sensor. Este ensaio apresenta padrão diferente a todos os outros, sendo a 1ª zona e não a 3ª zona que não atingiu o F_H pretendido. Ocorrência não esperada, que se acredita ser devido ao arranque do funcionamento da máquina, inicialmente ligada para o começo dos ensaios não estando os parâmetros totalmente estabilizados, a introdução de recipientes frios causa um decréscimo da temperatura do túnel. Será portanto necessário repetir o ensaio. No ensaio nº 2 e 3, na 1ª zona não é atingido o F_H estabelecido, no sensor 1. Supõe-se que esta localização seja um ponto frio.

O critério de aceitação não é igualmente atingido no ensaio nº 2 e nº 3, na 3ª zona. Na 3ª zona, sem ampolas atrás, verifica-se que existe uma menor transferência de calor nas ampolas. Isto é notório na figura 3.35 em que as temperaturas praticamente não alcançam valores superiores a 250°C. Portanto a penetração de calor a 300°C em ampolas de 2 ml não é eficaz, sendo que a despirogenização desta carga não é conseguida.

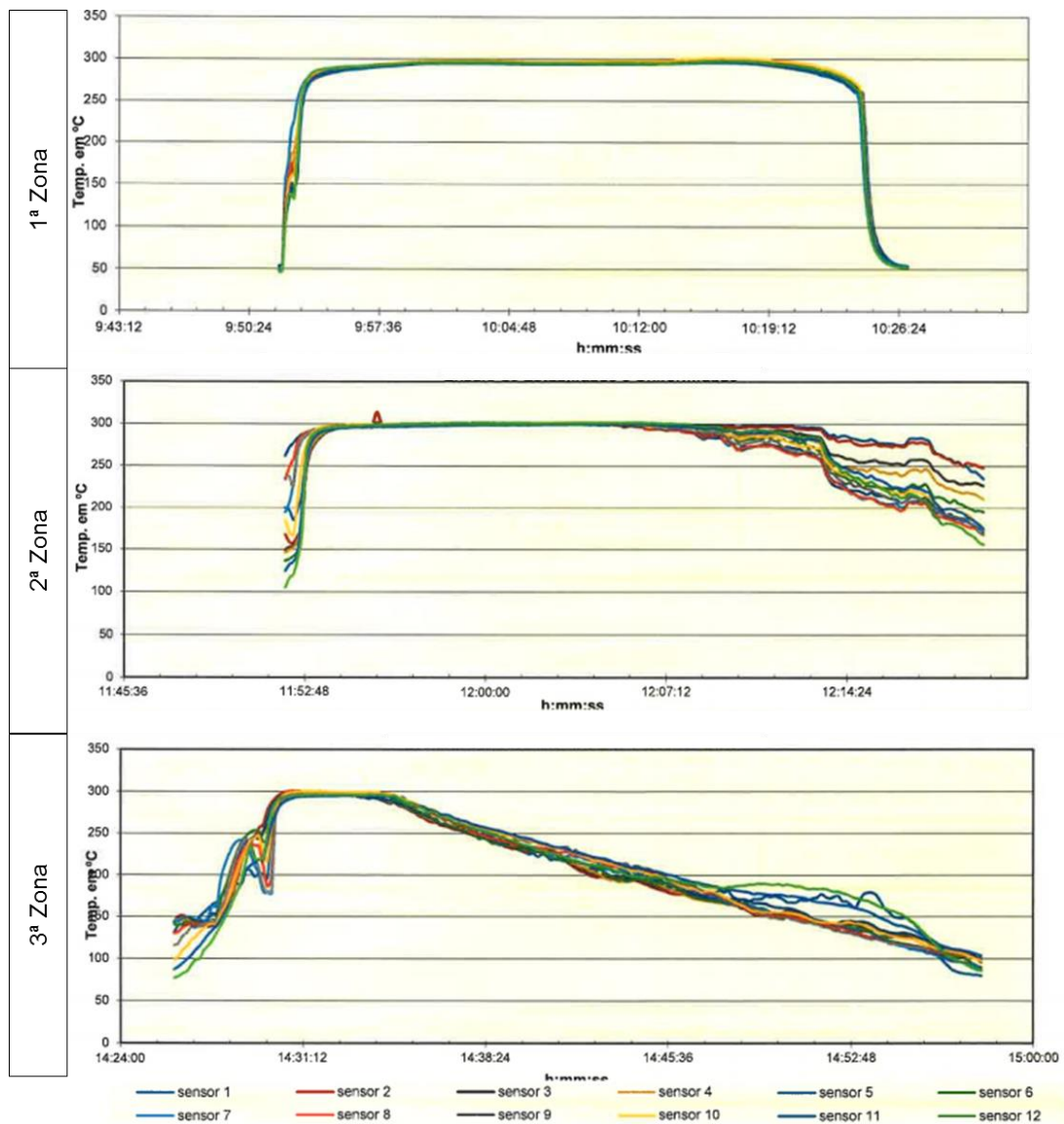


Figura 3.34 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de distribuição de calor a 300°C

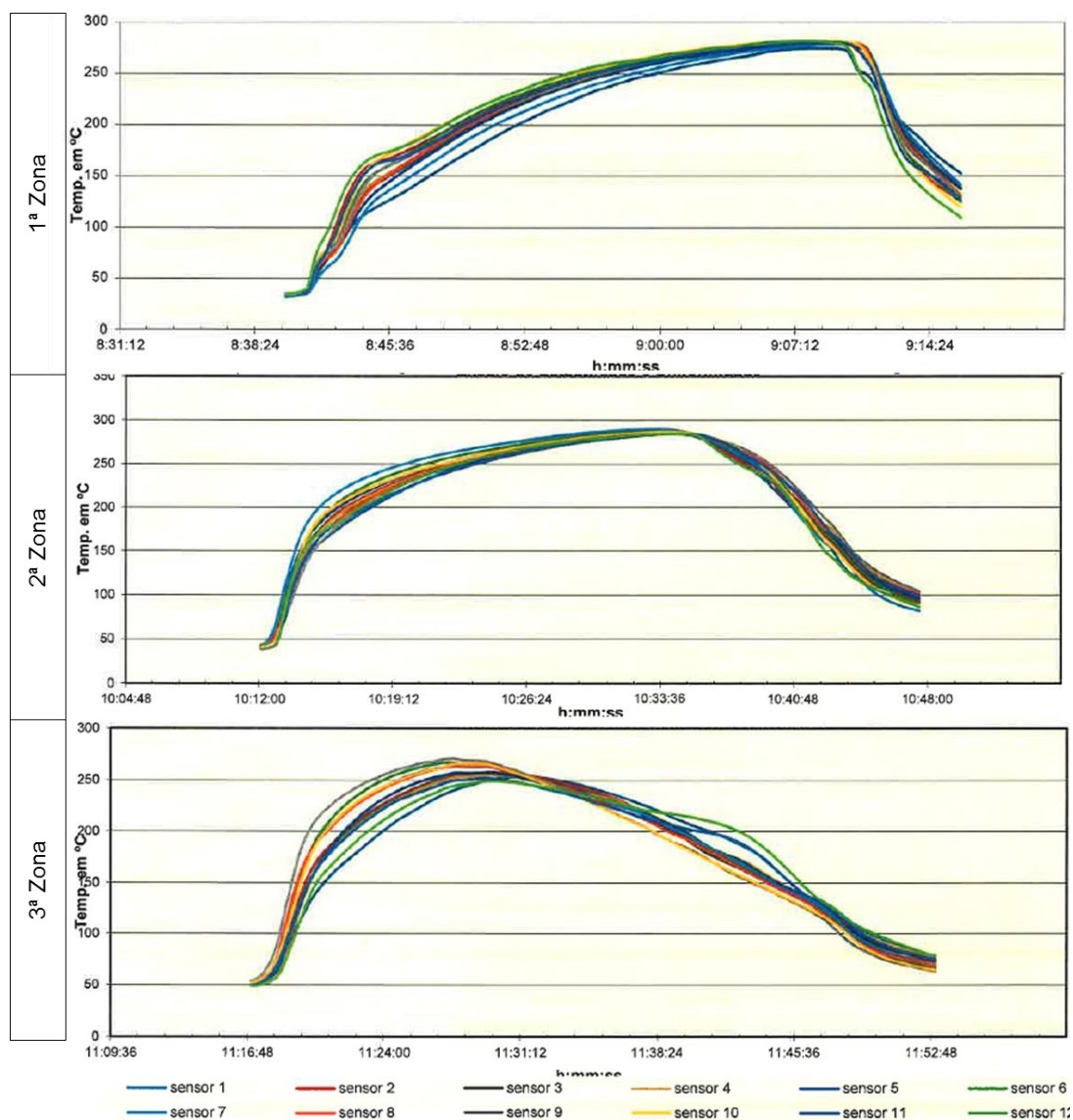


Figura 3.35 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 3º ensaio de penetração de calor a 300°C em ampolas de 2 ml

Tabela 3.31 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de distribuição de calor a 320°C

| Ensaio | F_H físico | | |
|--------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 371,16 – 494,20 | 377,68 – 466,66 | 200,11 – 249,18 |
| 2 | 368,46 – 489,22 | 424,21 – 514,59 | 125,94 – 175,33 |
| 3 | 424,30 – 565,46 | 378,85 – 480,37 | 201,38 – 234,84 |

Tabela 3.32 - Resultados de F_H físico nos três ensaios de penetração de calor a 320°C

| Ensaio | F_H físico | | |
|--------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 80,33 – 222,19 | 86,62 – 150,44 | 17,86 – 119,42 |
| 2 | 74,52 – 230,99 | 103,70 – 171,30 | 19,49 – 27,50 |
| 3 | 56,77- 97,66 | 120,74 – 176,85 | 30,37 – 52,97 |

Após realização dos ensaios de distribuição de calor a 320°C constata-se que F_H físico é superior a 30 min em todos os sensores e nos 3 ensaios, há repetibilidade dos resultados. Portanto o calor distribui-se eficazmente atingindo as 3 zonas. No entanto, verifica-se uma diminuição acentuada dos valores de F_H na 3ª zona (fim), como se pode evidenciar na tabela 3.31. Na figura 3.36 verifica-se que nesta zona atinge valores temperatura elevados durante menos tempo.

Após realização dos ensaios de penetração de calor a 320°C constata-se que no primeiro ensaio, não é atingido o F_H estabelecido ($F_H \geq 30\text{min}$; $T=250^\circ\text{C}$) na 3ª zona (fim), nos sensores 1,2,3,4,5,7,8,9 e 12. No segundo ensaio, na mesma zona não é atingido o F_H estabelecido em todos os sensores. Verifica-se ainda uma diminuição acentuada da temperatura na 3ª zona (fim), como se pode evidenciar na tabela 3.32 nos valores F_0 e na figura 3.37 em que atinge valores temperatura acima de 250°C durante menos tempo. Portanto a penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml não é atingida, sendo que a despirogenização desta carga não é conseguida.

As condições ambientais (temperatura e humidade relativa) medidas em simultâneo à realização dos ensaios térmicos encontram-se na tabela 3.33.

Após realização da qualificação biológica os resultados da concentração inicial e final de endotoxina nas ampolas de 2mL a 300°C e 320°C encontram-se nas tabelas 3.34 e 3.36, respetivamente e o resultado do cálculo da redução logarítmica de endotoxinas nas ampolas no ensaio a 300°C e a 320°C encontram-se nas tabelas 3.34 e 3.36, respetivamente.

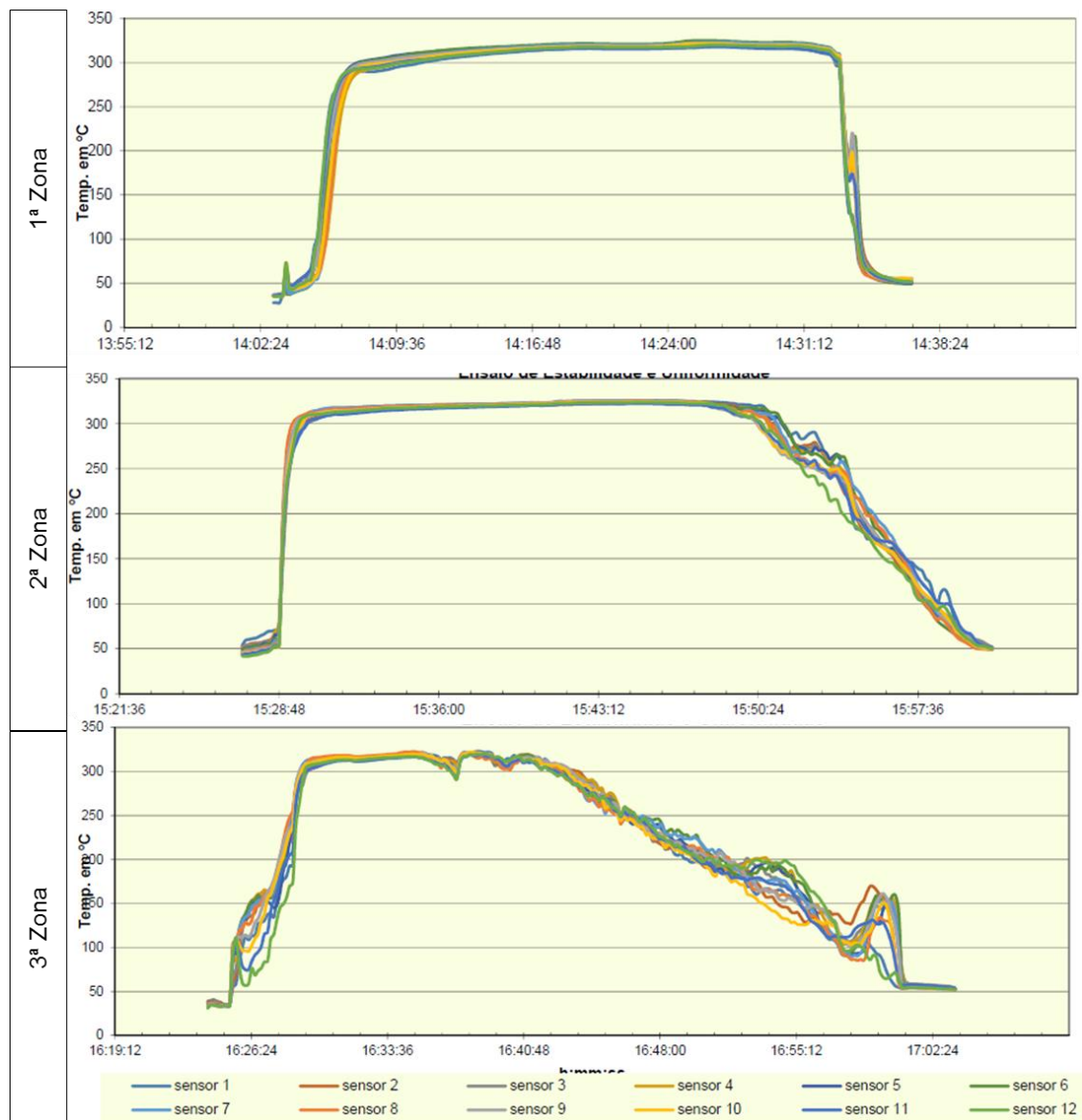


Figura 3.36 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de distribuição de calor a 320°C

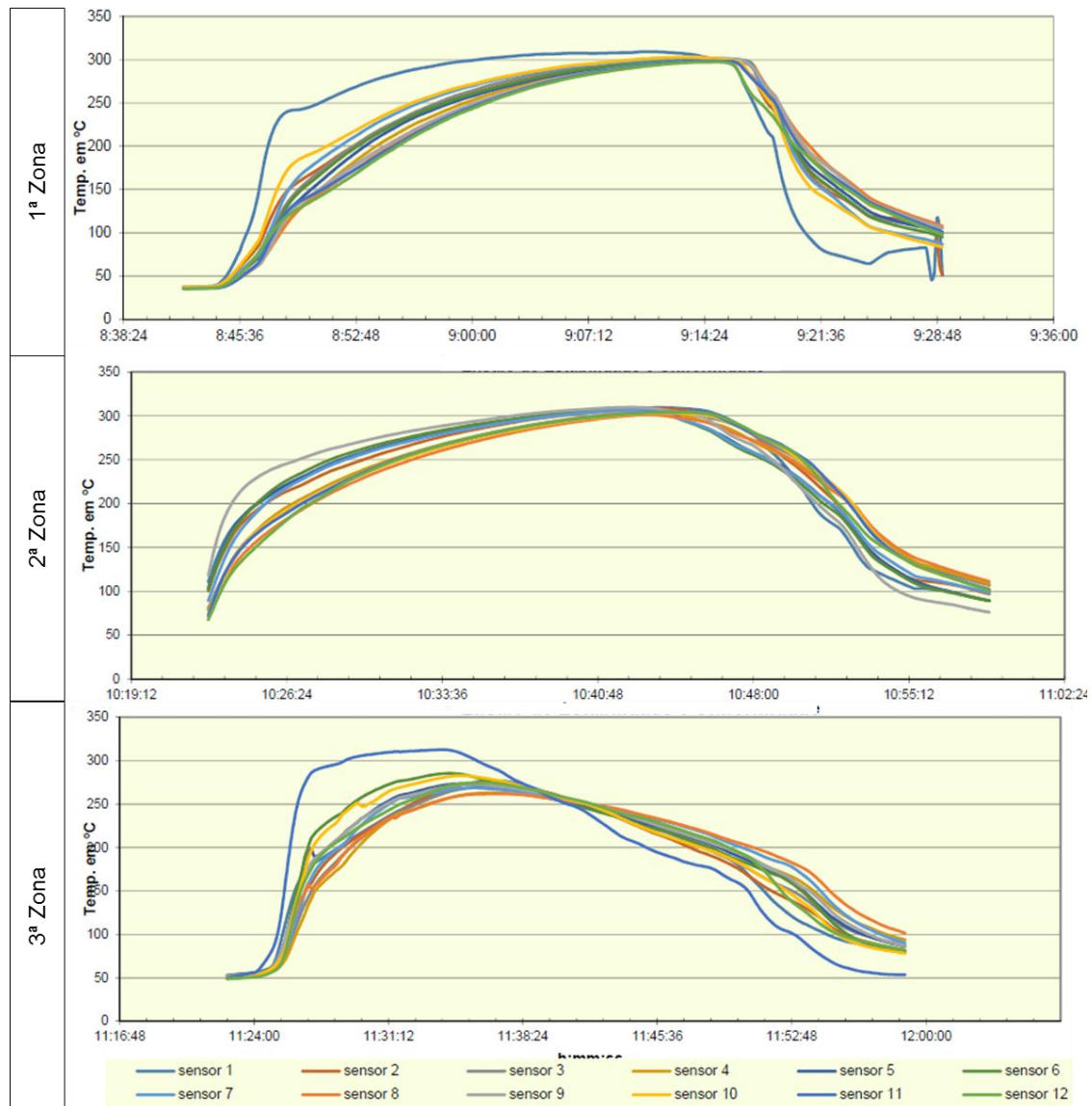


Figura 3.37 - Evolução da temperatura descrita para cada sensor em três zonas distintas do túnel no 1º ensaio de penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml

Tabela 3.33 – Resultados das condições ambientais (temperatura e humidade relativa)

| Certificado | Temperatura | Ensaio | T (°C) | | HR (%) | |
|---------------------------------------|-------------|--------|-----------|----------|--------------|--------------|
| | | | Máximo | Mínimo | Máximo | Mínimo |
| 2804/16 | 300 | 1 | 35,09 | 29,61 | 44,92 | 31,42 |
| 2805/16 | 300 | 2 | 31,52 | 26,94 | 48,37 | 36,09 |
| 2806/16 | 300 | 3 | 32,26 | 16,60 | 79,20 | 24,47 |
| 2807/16 | 300 | 1 | 29,92 | 26,64 | 48,16 | 26,64 |
| 2808/16 | 300 | 2 | 30,84 | 27,37 | 41,93 | 25,75 |
| 2809/16 | 300 | 3 | 29,92 | 26,64 | 48,16 | 26,89 |
| 2810/16 | 320 | 1 | 30,84 | 27,01 | 41,93 | 25,75 |
| 2811/16 | 320 | 2 | 29,05 | 25,21 | 47,91 | 28,99 |
| 2812/16 | 320 | 3 | 28,99 | 26,97 | 53,41 | 36,48 |
| 2813/16 | 320 | 1 | 28,99 | 26,97 | 53,41 | 36,48 |
| 2814/16 | 320 | 2 | 30,41 | 27,30 | 60,05 | 30,50 |
| 2815/16 | 320 | 3 | 30,41 | 27,30 | 60,05 | 30,50 |
| Condições ambientais a manter: | | | 35 | 5 | 60 | 30 |

Tabela 3.34 – Concentração inicial e final de endotoxina nas ampolas de 2mL a 300°C

| Concentração inicial – C ₀ (EU/ml) | Concentração final – C _f (EU/ml) |
|---|---|
| 1500 | 0,125 |

Tabela 3.35 – Resultado do cálculo da redução logarítmica de endotoxinas nas ampolas a 300°C nos três ensaios

| Ensaio | Posição | Redução logarítmica | | |
|--------|---------|---------------------|------|------|
| | | Frente | Meio | Fim |
| 1 | 1-6 | 4,08 | 4,08 | 4,08 |
| 2 | 1-6 | 4,08 | 4,08 | 4,08 |
| 3 | 1-6 | 4,08 | 4,08 | 4,08 |

Tabela 3.36 - Concentração inicial e final de endotoxina nas ampolas de 2mL a 320°C

| Concentração inicial – C ₀ (EU/ml) | Concentração final – C _f (EU/ml) |
|---|---|
| 1750 | 0,125 |

Tabela 3.37 - Resultado do cálculo da redução logarítmica de endotoxinas nas ampolas a 320°C nos três ensaios

| Ensaio | Posição | Redução logarítmica | | |
|--------|---------|---------------------|------|------|
| | | Frente | Meio | Fim |
| 1 | 1-6 | 4,15 | 4,15 | 4,15 |
| 2 | 1-6 | 4,15 | 4,15 | 4,15 |
| 3 | 1-6 | 4,15 | 4,15 | 4,15 |

Após análise dos resultados das condições ambientais as condições de utilização estão sempre reunidas, para o parâmetro temperatura. Para o parâmetros humidade relativa os valores estão fora dos intervalos estabelecidos para a utilização do equipamento, apresentando valores mínimos de %HR inferiores ao aceitável. Propõe-se a reparação na porta lateral (zona de arrefecimento). Esta permite a saída de ar quente para a sala.

Após realização dos ensaios de validação biológica verifica-se na tabela 3.37 que os resultados estão conforme os critérios de aceitação de diminuição da concentração de endotoxina superior a 3log.

Em síntese, os resultados dos ensaios de distribuição de calor e a validação biológica para o formato de 2 ml estão conformes, para ambas as temperaturas utilizadas.

A penetração de calor apresenta resultados não conformes com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador, para ambas as temperaturas utilizadas. Destacamos a parte final do lote, 3ª zona, como a razão principal para esta não conformidade. No fim de lote – 3ª zona, sem ampolas atrás, existe uma diminuição acentuada da temperatura. Isto é notório em todos os ensaios, mesmo naqueles em que se obtém valores conformes. Supõe-se que devido a não existência de ampolas (para trás), influencia o fluxo de ar induzindo uma perda de carga térmica. Isto é, a não existência de ampolas para trás da 3ª zona cria uma maior área livre, o que diminui a velocidade do fluxo de ar, isto porque a velocidade é inversamente à área livre. A diminuição de velocidade de ar promove um comportamento de fluxo laminar, menos turbulento e portanto as últimas ampolas não atingem temperaturas tão elevadas e aquecem menos.

Propõe-se que se aumente a quantidade de ampolas utilizadas por lote, e a quantidade adicional de ampolas deve ser rejeitadas no final do lote; em alternativa utilizar peça(s) que preencham esse volume. Os ensaios ainda não realizados, dos outros formatos, devem ser realizados segundo estas condições. Os ensaios de penetração de calor, para o formato de 2 ml, devem ser repetidos, com a nova condição. Se os resultados forem conforme, deve ser alterar o procedimento de funcionamento, introduzindo a condição enunciada.

Propõe-se como segunda hipótese aumentar a velocidade de fluxo de ar ou diminuir a velocidade de transporte de forma as ampolas permanecerem mais tempo expostas ao calor, isto é, aumentar o tempo de residência. No entanto esta situação não é desejável porque interfere com a produção na máquina de enchimento posterior.

4. Qualificação de equipamentos de produção

4.1. Introdução

Percebe-se hoje um intenso esforço na procura da qualidade. As organizações têm de produzir produtos de qualidade, não mais como uma estratégia de diferenciação no mercado, mas como uma condição de preexistência [71].

Qualidade é sempre um pré-requisito quando consideramos qualquer produto dos diversos segmentos industriais, e assume uma importância ainda maior, quando os produtos são ligados à área de saúde, como no caso da indústria farmacêutica.

Existem dois momentos de controlo da qualidade: 1) controlo de fabricação (durante o processo produtivo) e 2) controlo final do produto, entre operações de fabricação ou de receção de matérias-primas. No primeiro caso, utilizam-se os gráficos de controlo, enquanto no segundo caso recorre-se aos planos de amostragem para aceitação (PAA) [72].

Quando o propósito da inspeção é aceitar ou rejeitar, um (lote de) produto com base na sua conformidade com um padrão ou especificação é usual designar-se o procedimento como amostragem para aceitação. A decisão de aceitar, ou rejeitar, um lote pode ser baseada em três “tipos de inspeção”: **Inspeção a 0%** (quando a “história” do fornecedor é favorável ou não existe justificação económica para inspecionar o lote); **Inspeção a 100%** (quando está envolvido um componente extremamente “crítico” ou o único fornecedor entrega matéria-prima de qualidade variável); ou **Planos de Amostragem para Aceitação** (que permitem ultrapassar dificuldades dos “tipos” anteriores) [72].

A inspeção consiste numa atividade de medição, examinação, teste ou avaliação de uma ou mais características do produto ou serviço e comparar os resultados com os requisitos especificados, com o objetivo de estabelecer se a conformidade é alcançada para cada característica [73].

Assim, os PAA são um grupo de metodologias úteis para: 1) Aceitação de matéria-prima; 2) Inspeção do produto em certas fases da produção; ou 3) Inspeção final do produto acabado [72].

Os critérios de seleção da amostra são extremamente importantes para assegurar a validade do trabalho de inspeção, por isso, os elementos da amostra têm de ser selecionados aleatoriamente [72].

4.2. Planos de amostragem para aceitação por atributos

Existem duas classificações principais de planos de aceitação: por atributos e por variáveis. O caso atributo é o mais comum para PAA e será assumido para o restante desenvolvimento [72].

No caso dos planos de amostragem por atributos, pretende-se aceitar (ou rejeitar) um lote com base na análise da proporção (ou número) de elementos defeituosos relativamente a um valor padrão [72, 73].

A implementação dum *Plano de Amostragem para Aceitação* (PAA) por atributos corresponde a: 1º Dum lote com N unidades, selecionar aleatoriamente uma amostra de n elementos; e 2º Se o número de itens defeituosos na amostra for inferior ou igual ao número de aceitação (AC) pré-estabelecido aceita-se o lote. Se, pelo contrário, o número de unidades defeituosas encontradas for igual ou superior ao número de rejeição (RE) rejeita-se o lote [72, 73].

O número de aceitação AC está associado ao conceito de nível de qualidade aceitável, NQA ("Acceptable Quality Level ou AQL, no original em inglês). NQA é a percentagem máxima de unidades defeituosas (não-conformes) ou o número máximo de defeitos em 100 unidades alcançável para a média do processo para este ser considerado satisfatório, tendo em conta o processo de inspeção [72, 73].

Os defeitos podem classificar-se em defeito crítico, maior ou menor. O defeito crítico poderá conduzir a condições de risco ou de insegurança de utilização para o consumidor. Poderá causar danos para a saúde, tornar o produto inadequado para uso ou conduzir a uma incorreta utilização, comprometer a qualidade, segurança e eficácia do produto. Ex: comprimido estranho ao lote [73].

O defeito maior é um defeito, que não sendo crítico, ocorre o risco de reduzir substancialmente a qualidade do produto para a finalidade proposta. Não põe em risco a saúde, pode tornar o produto totalmente inadequado para o uso e causar rejeição por parte do consumidor. Ex: cartonagens manchadas [73].

O defeito menor é um defeito que não reduz muito a possibilidade de usar a unidade do produto para o fim em vista, o que traduz, em relação às normas estabelecidas, um desvio sem consequências apreciáveis sobre o uso. Ex: gravação pouco legível. Poderá (apesar de não causar danos para a saúde e de não afetar a utilização do produto) afetar a aparência e a apresentação ou poderá ser notado pelos consumidores e reduzir o potencial de venda do produto [73].

A aceitação ou reprovação de um lote é determinada pelo plano de amostragem em relação ao valor de NQA estabelecido. É usual considerarem-se diferentes valores de NQA consoante o "grau de (importância) da não-conformidade", ou seja, usar: $NQA \leq 0,1\%$ para não-conformidades críticas; $NQA = 1\%$ quando as não-conformidades são graves; ou $NQA = 2$ a 4% se os defeitos são menos graves [72].

Definir um plano de amostragem consiste em determinar, em função da dimensão do lote (N), do nível de inspeção e da proporção de unidades não conformes admissíveis no lote (Nível de Qualidade Aceitável – NQA), os seguintes parâmetros:

- A dimensão da amostra (n);
- O número de aceitação (Ac);
- O número de rejeição (Re).

4.3. Planeamento da inspeção

O planeamento da inspeção para um novo produto, seguindo a norma ISO 2859 [73], deverá seguir os seguintes aspetos:

1. Selecionar as características a inspecionar conforme definido para cada tipo de produto ou processo.
2. Definir o NQA de acordo com a criticidade do defeito.
3. Selecionar a *priori* o nível geral de inspeção: do menos rigoroso (I) ao mais rigoroso (III). O nível de inspeção define a relação entre o tamanho do lote e o tamanho da amostra (é comum utilizar inicialmente o Nível II). A norma recorre a três níveis gerais e quatro níveis especiais de inspeção.
4. Em função da dimensão do lote N e do nível geral de inspeção, encontrar a letra de código para o tamanho da amostra (figura 7.6 em anexo A.6).
5. Determinar o tipo de plano apropriado (simples, duplo ou múltiplo).
6. Para o tipo de PAA, código e tipo de inspeção (normal, reforçada ou reduzida) usando a tabela apropriada identificar o plano de amostragem, designadamente o tamanho da amostra n e o número de aceitação (Ac) e n° de rejeição (Re).
7. Determinar a dimensão (n° de amostras), recorrendo à figura 7.7 em anexo A.6 e a periodicidade de cada amostragem.
8. Para um PAA simples: dum lote de N unidades, selecionar uma amostra de n elementos; se nessa amostra o n° de defeituosos $x_i \leq AC$ aceitar o lote, caso contrário ($x_i > AC$) rejeitar o lote. O tipo de inspeção varia ao longo do tempo “em resposta” aos resultados da aplicação do PAA.

Alteração entre tipos de inspeção

No diagrama da figura 4.1, as setas indicam as possíveis alterações no tipo de inspeção a aplicar e que derivam dos resultados do processo de inspeção.

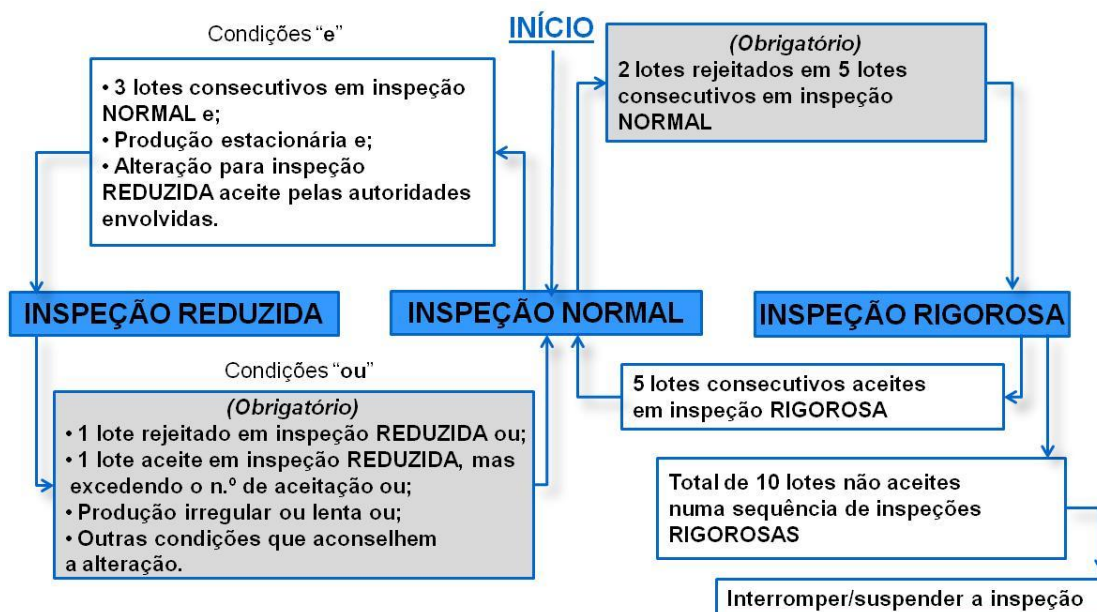


Figura 4.1 - Diagrama das principais regras de alteração entre tipos de inspeção [73]

O processo produtivo dos supositórios/óvulos apresentado na figura 4.2. possui duas etapas: uma etapa de preparação e outra de enchimento, solidificação, selagem, gravação e corte dos alvéolos.

Na etapa de preparação são pesadas as matérias-primas, tendo-se o cuidado de proceder a este ponto sempre em câmaras de pesagem, para evitar a proliferação de pó pela sala e consequentes contaminações. Após pesagem, as matérias-primas são fundidas em banho termostático numa cuba de preparação seguida de mistura e dissolução das substâncias ativas. Depois passa-se toda a preparação pelo moinho coloidal para homogeneização e recirculação da suspensão. Após esta fase a suspensão segue para a cuba de *stockagem* para posterior transferência para a máquina de enchimento. Neste ocorre o enchimento dos alvéolos que posteriormente seguem para a unidade de arrefecimento para solidificação e formação dos supositórios ou óvulos. Por fim segue para a unidade de selagem, gravação e corte dos alvéolos.

Os Laboratórios Vitória, S.A. são uma empresa responsável pelo fabrico de supositórios e óvulos. No sentido de comprovar que os seus equipamentos são adequados e funcionam de acordo com as especificações pré-definidas e de cumprir as exigências das BPF é necessário a qualificação do equipamento. Após a qualificação de instalação e operacional realizadas, deverá ocorrer a qualificação de performance. Esta qualificação aplica-se à máquina de acondicionamento de supositórios e óvulos SARONG da seção de sólidos não orais dos Laboratórios Vitória e consiste na inspeção do produto em processo de embalagem recorrendo ao PAA.

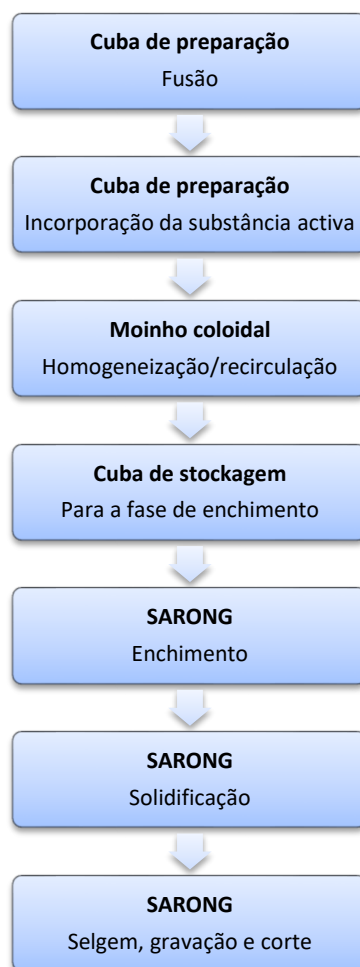


Figura 4.2 - Fluxograma do processo de fabrico dos óvulos/supositórios

4.4. Metodologia

4.4.1. Descrição do equipamento e do seu funcionamento

O equipamento linha de acondicionamento de supositórios e óvulos foi concebido para a produção semiautomática de supositórios e óvulos, acondicionados em contentores de plástico a partir de um rolo de contentores vazios preformados. Este possui uma estrutura modular composta por três módulos diferentes (vide figura 4.3), com as seguintes funções:

- Módulo R: Enchimento de contentores;
- Módulo F: arrefecimento com solidificação da massa do supositório;
- Módulo S: selagem, codificação e corte da banda dos supositórios em “strips”.

A linha pode atingir um rendimento de aproximadamente 10000-12000 unidades/hora. Após a fase de preparação dos supositórios ou óvulos, a fase de enchimento é efetuada por transferência da massa do supositório fundida para os alvéolos preformados. Segue-se a

solidificação da massa, selagem dos alvéolos, gravação de cada unidade com o número de lote e validade e por último corte dos alvéolos.



Figura 4.3 - Linha de acondicionamento de supositórios e óvulos [74]

4.4.2. Procedimento

Após a qualificação de instalação e operacional, deverá ocorrer a qualificação de performance. Esta deverá ser realizada nas condições reais de produção, abrangendo todos os produtos e suas dosagens. A inspeção efetua-se em 3 lotes industriais do produto fabricados controlando as seguintes características: corte, gravação, selagem, aspeto alvéolo, enchimento, estanquicidade, aspeto do supositório de acordo com o procedimento de fabrico aprovado, e em conformidade com as BPF. O procedimento a seguir para realização da inspeção é enunciado de seguida:

1. Recolher uma amostragem NORMAL do lote de produto. Amostra ao longo da produção. A periodicidade de amostragem definida pode ser variável com o tempo previsto de duração do processo. O tamanho da amostragem a retirar da linha da embalagem na periodicidade indicada deve ser determinado pelo responsável pela secção de embalagem de acordo com o número de unidades a inspecionar e com o tempo médio da operação de embalagem.

$$\text{N.º de amostragens} = (\text{n.º de horas que o lote demora a ser embalado} \times 2) + 1$$

(correspondente à inspeção do início de lote)

Equação 4.1

2. Inspecionar a amostra. Os defeitos a inspecionar estão definidos no anexo A.7, bem como a sua descrição.

2.1. Verificar o corte, como esquematizado na figura 4.4.



Figura 4.4 – Zona de verificação de corte

2.2. Verificar a gravação, como esquematizado na figura 4.5.



Figura 4.5 – Zona de verificação da gravação

2.3. Verificar a selagem (dos dois lados), como esquematizado na figura 4.6.



Figura 4.6 – Zona de verificação da selagem

2.4. Verificar o aspeto do alvéolo (dos dois lados), como esquematizado na figura 4.7.

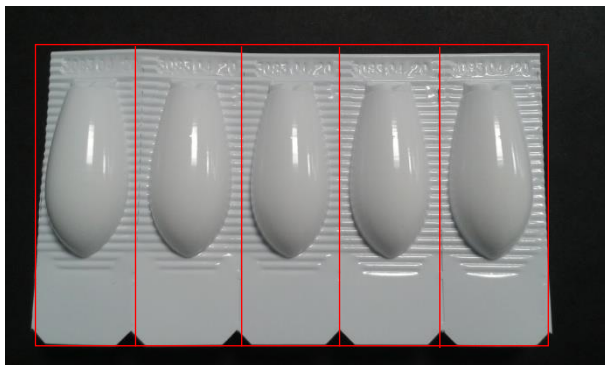


Figura 4.7 – Zona de verificação do aspecto do alvéolo

2.5. Realizar o ensaio de estanquicidade. Após o ensaio limpar os alvéolos com água fria e secos com papel. Verificar a presença de solução de azul metileno. Se detetada a presença, a amostra deverá ser substituída para a verificação do aspeto do supositório ou óvulo.

2.6. Abrir os alvéolos e verificar o aspeto do supositório ou óvulo.

2.7. Verificar o enchimento. O operador deverá proceder à pesagem, da amostra definida, durante o fabrico, em balança ligada ao sistema FreeWeigh. As massas obtidas ficam registadas automaticamente no sistema FreeWeigh. Analisar e anexar o relatório do sistema.

2.8. Cálculo da velocidade de produção. Contar as unidades produzidas, durante um minuto (utilizar cronómetro calibrado) ininterrupto de produção. Repetir mais 2 vezes. Calcular a média das 3 medições (B). Aplicar a média calculada na equação seguinte, para calcular as unidades produzidas por hora (A).

$$A \text{ (un/h)} = \frac{60 \text{ min} \times B \text{ (un)}}{1 \text{ min}} \quad \text{Equação 4.2}$$

Registar o valor obtido no modelo em anexo A.7. Analisar o resultado obtido com o valor de *set point*.

Deverá existir 2 recipientes, identificados como conforme e não conforme, para se proceder à segregação da amostra, em cada verificação ou ensaio.

Depois de se proceder à segregação, contar e registar o valor de unidades não conformes, em modelo no anexo A.7.

4.4.3. Condições de ensaio e critérios de aceitação

A qualificação deverá ser realizada para todos os produtos e destes 3 lotes devem ser inspecionados. Na tabela 4.1 estão indicados os produtos abrangidos.

Tabela 4.1 - Produtos a amostrar para qualificação de performance da máquina de acondicionamento de supositórios e óvulos SARONG

| Produto | Unidades por lote | Lotes a amostrar | Unidades a amostrar por lote |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------------------|
| A, Óvulos | 70000 | 3 | 500 |
| B, Supositórios | 30000 | 3 | 500 |

Na inspeção de embalagem em linha os NQA a utilizar (definidos internamente) são em função dos diferentes tipos de não conformidades e estão definidos na tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Valores atribuídos ao NQA em função do tipo de defeito

| Tipos de defeitos | NQA (%) |
|-------------------|---------|
| Críticos | 0,1 |
| Maiores | 2,5 |
| Menores | 4,0 |

O conhecimento do tamanho da amostra e o NQA permite saber, para cada tipo de defeito qual o número máximo de unidades defeituosas admitidas através da consulta da figura 7.7 em anexo A.6. Assim, e temos, para todos os produtos, os critérios de aceitação na tabela 4.3.

Tabela 4.3 - Números de unidades de aceitação (AC) e de rejeição (RE) conforme o tipo de defeito

| Tipo de defeito | Critérios de aceitação | |
|-----------------|------------------------|----|
| | AC | RE |
| Crítico | 1 | 2 |
| Maior | 21 | 22 |
| Menor | 21 | 22 |

4.5. Resultados e discussão

A qualificação foi realizada para o produto A e B e tendo em conta os critérios de especificação descritos na tabela 4.4 e 4.11, respetivamente e as características de defeitos a inspecionar descritos no procedimento e anexo A.7.

Nas tabelas 4.5 - 4.7 estão indicados os resultados da inspeção efetuada aos três lotes do produto A e na figura 4.8 o efeito chaminé respeitante ao aspeto do óvulo.

- **Produto A**

Tabela 4.4 – Especificações e ensaios do produto acabado A

| Parâmetro | Critérios de especificação | Método |
|---|---|------------------------------|
| Características | Óvulos de cor branco-creme, com superfície homogénea (corte transversal e longitudinal) | Visual |
| Corte | 5 alvéolos | Visual |
| Massa média | 2,9 g \pm 5% (2,8 a 3,0 g) | Método interno |
| Uniformidade de massa - Massa média \pm 5% - Massa média \pm 10% | Fora do limite Máximo de 2/20 unidades individuais 0 | 2.9.5., Farmacopeia Europeia |

Tabela 4.5 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3080

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 13 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 25 | | ✓ |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa máxima admissível: 2,958 g | Crítico | 1 | 2 | 2 | | ✓ |
| | Massa mínima admissível: 2,842 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - <i>Set point</i> : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 10800 | ✓ | |

Tabela 4.6 – Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3081

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 8 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 34 | | ✓ |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa Máxima admissível: 2,958 g | Crítico | 1 | 2 | 5 | | ✓ |
| | Massa mínima admissível: 2,842 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - <i>Set point</i> : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 10980 | ✓ | |

Tabela 4.7 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto A do lote 3082

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 6 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 32 | | ✓ |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 1 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa Máxima admissível: 2,958 g | Crítico | 1 | 2 | 6 | | ✓ |
| | Massa mínima admissível: 2,842 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - <i>Set point</i> : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 11040 | ✓ | |



Figura 4.8 - Efeito chaminé nos óvulos

De seguida encontram-se os gráficos de controlo de aceitação da massa máxima e mínima admissível das amostras de óvulos a três lotes do produto para avaliação da característica de enchimento, nas figuras 4.9 - 4.11. São aplicados na performance do sistema de enchimento as massas individuais dos supositórios, uma vez que é importante a contribuição de cada doseamento individual como o impacto clínico.

A obtenção de dados de massa provém da recolha e pesagem (após abertura do alvéolo) de amostragens ao longo da produção da massa individual de 15 óvulos, de 15 em 15 minutos e efetuando os registos em balança ligada ao sistema *Freeweigh*.

O sistema *Freeweigh* oferece um *software* que permite monitorizar a massa (ou volume) dos diferentes produtos farmacêuticos em tempo real, para isso funciona acoplado às balanças distribuídas pelas várias secções da fábrica, entre as quais a balança (com 3 casas decimais) que se encontram nas secções dos supositórios e óvulos. Estas balanças efetuam as pesagens que ficam registadas no computador central permitindo assim controlar estatisticamente a massa (ou volume) ao longo do processo.

O sistema funciona introduzindo os códigos de artigo, e, para cada um, definindo parâmetros como:

- T1 mínimo e máximo (limites de tolerância em relação ao valor nominal, em que apenas duas unidades pesadas os podem ultrapassar): limites de controlo.
- T2 mínimo e máximo (limites de tolerância em relação ao valor nominal, que em nenhum caso podem ser ultrapassados): limites de especificação.
- Tamanho de amostragem.
- Formato - N.º casas decimais do posto/balança a utilizar.

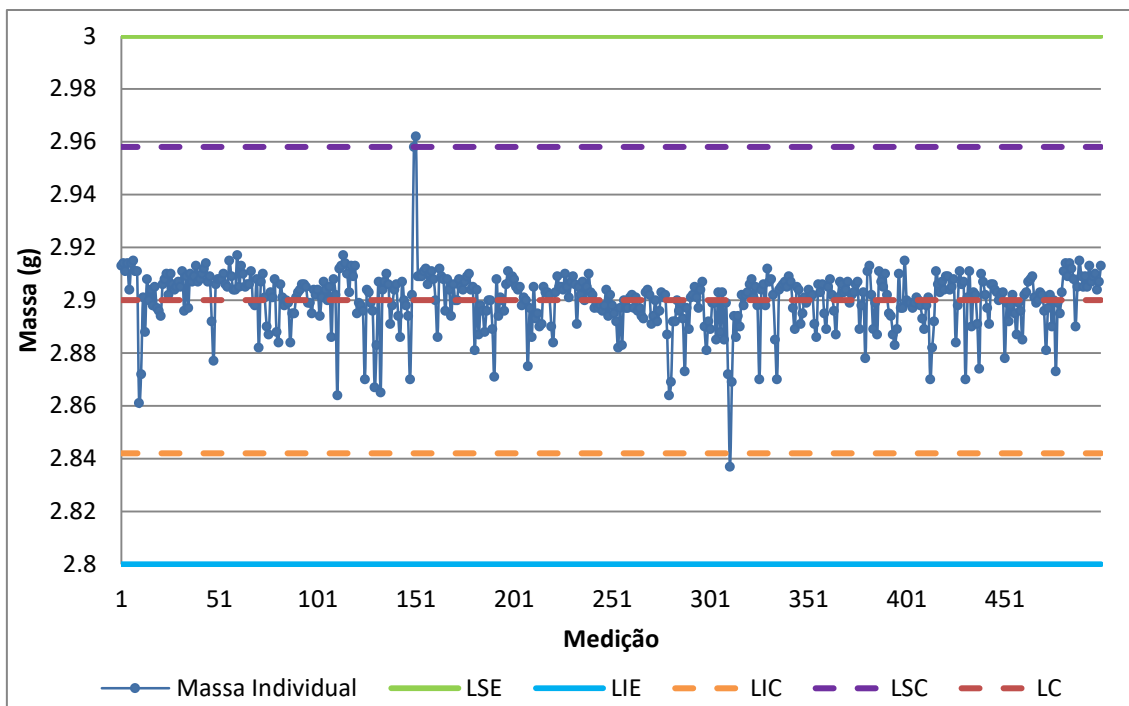


Figura 4.9 – Gráfico de controle de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3080

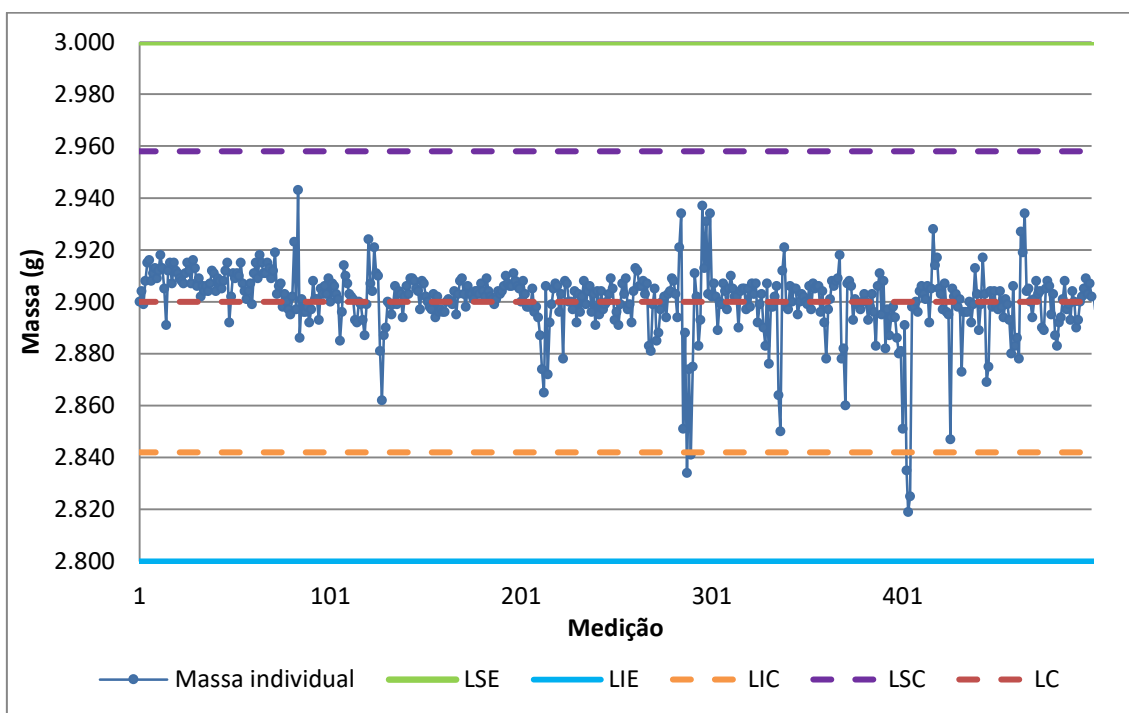


Figura 4.10 – Gráfico de controle de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3081

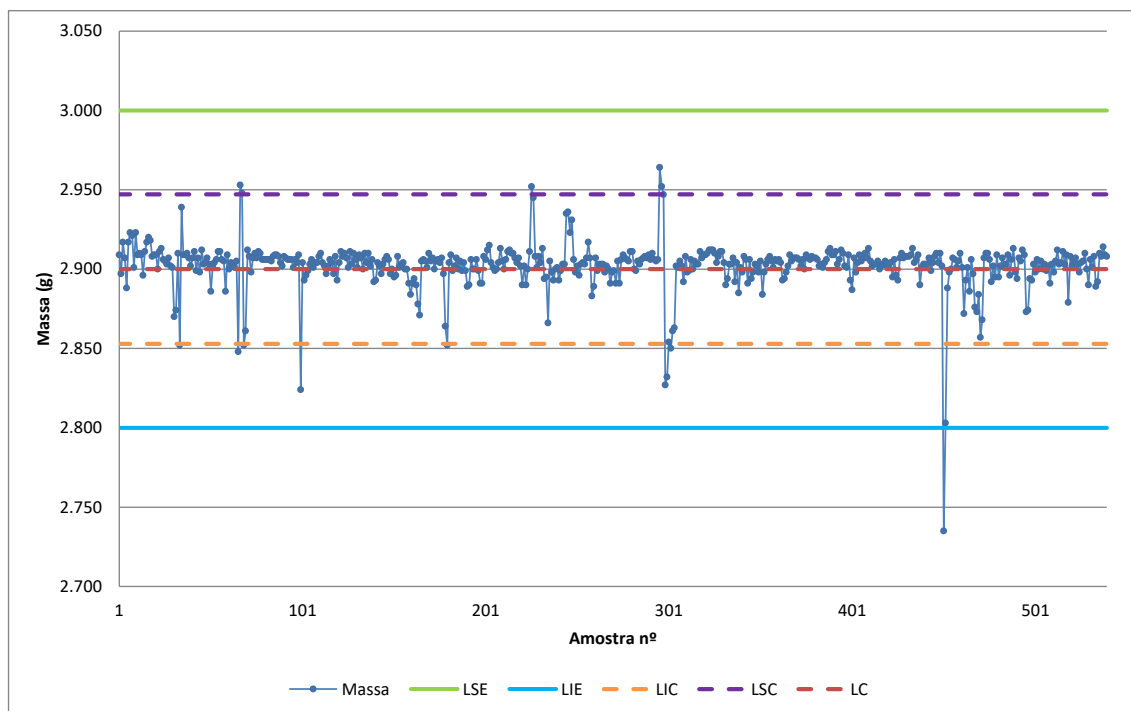


Figura 4.11 - Gráfico de controle de aceitação da massa no enchimento do produto A, lote 3082

Através da análise dos gráficos verifica-se no total dos três lotes apenas dois pontos encontram-se acima do LSC e onze pontos encontram-se abaixo do LIC. Existe uma variabilidade tão grande de fatores inerentes ao processo que podem influenciar a variação de massa do supositório e portanto, na tentativa de justificar tais variações e identificação das causas do processo sair fora do controlo recorreu-se a uma ferramenta de gestão de risco de qualidade do produto: o diagrama de causa e efeito, esquematizado na figura 4.12. No caso dos pontos acima do LSC supõe-se que tal pode ter ocorrido devido a erro de medição por falta de limpeza da balança antes da pesagem pode falsear a massa pesada, uma vez que aquando da abertura do alvéolo para pesagem do óvulo ocorre desintegração e perda de massa deste. No caso dos pontos abaixo do LIC uma causa provável é erro de medição, aquando da abertura do alvéolo para pesagem do óvulo ocorre desintegração e perda de massa destes. A não homogeneidade do meio cria uma suspensão com densidade variável e daí uma variação na massa.

Na tabela 4.8 estão indicados os limites de controlo e de especificação do parâmetro de aceitação crítico a massa do produto A para o enchimento.

São definidos como limites de controlo de aceitação um limite máximo de desvio de 2% em relação ao valor nominal e o critério de aceitação apenas permite um ponto fora dos limites. Este é o limite de aceitação atribuído com base na confiança do processo e estudo de validação e controlo do conteúdo durante a fase de enchimento dos supositórios e que permitiu demonstrar que a massa média obtida corresponde ao valor estabelecido, garantido que o volume de enchimento regulado assegura uma variação de massa menor que 2%. Os limites de especificação permitem um desvio de aceitação de 5% em relação à massa média nominal.

Tabela 4.8 – Limites de controlo e especificação das massas individuais do produto A

| Limites de Controlo | | Limites de Especificação | |
|-----------------------------------|---------|--|---------|
| Limite central | 2,900 g | Limite Inferior de Especificação (LIE) | 2,800 g |
| Limite inferior de controlo (LIC) | 2,842 g | Limite Superior de Especificação (LSE) | 3,000 g |
| Limite superior de controlo (LSC) | 2,958 g | | |

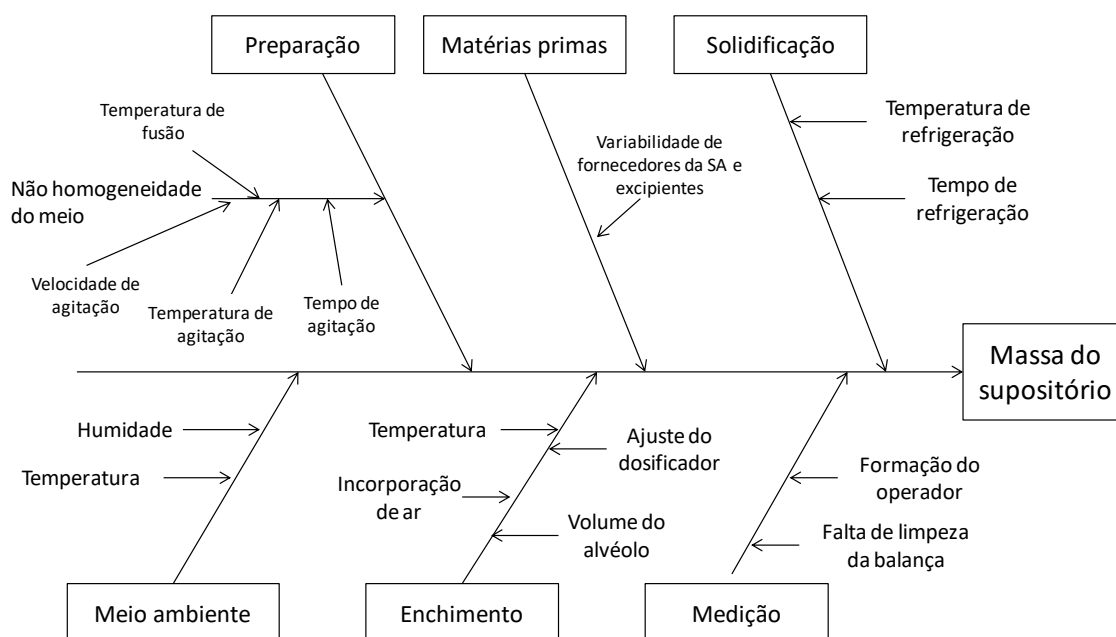


Figura 4.12 - Diagrama de causa e efeito para variação de massa do supositório

Após inspeção dos 3 lotes do produto A, óvulos, no lote 3080 encontrou-se desvio relativamente à gravação pouco nítida mas legível. Isto acontece num dos alvéolos do strip com cinco. No entanto não existe a venda em unidose portanto sem impacto na qualificação. O segundo desvio de resultados é em relação ao enchimento, duas unidades não cumprem os limites de controlo de massa admissível. Estas unidades cumprem no entanto os limites de especificação podendo ser libertados. (vide figura 4.9). O terceiro defeito deparado foi na inspeção do aspeto do óvulo, todos apresentam chaminé. Não põe em causa a integridade dos óvulos. Sem impacto na qualificação.

Relativamente ao lote 3081 encontrou-se desvio relativamente à gravação pouco nítida mas legível. Isto acontece num dos alvéolos do *strip* com cinco, no entanto não tem impacto na qualificação como mencionado anteriormente. O segundo desvio de resultados é em relação ao enchimento. Cinco unidades não cumprem os limites de controlo. Estas unidades cumprem os limites de especificação (vide figura 4.10). Sem impacto na qualificação. Todos os óvulos apresentam chaminé. Sem impacto na qualificação.

Quanto ao lote 3082 encontrou-se desvio relativamente à gravação pouco nítida mas legível em 32 unidades. Isto acontece num dos alvéolos do *strip* com cinco, no entanto não tem impacto na qualificação como mencionado anteriormente. O segundo defeito encontrado é em relação ao enchimento, seis unidades não cumprem os limites de controlo de massa admissível. Destas, cinco unidades cumprem os limites de especificação, não tendo por isso, impacto na qualificação. Uma unidade não cumpre os limites de especificação (vide figura 4.11). Segundo a farmacopeia - teste de uniformidade de massa apesar deste valor estar fora dos limites de desvio de 5%, o valor não ultrapassa o limite de desvio de 10% da média da amostra e portanto o lote está dentro dos critérios de aceitação. Sem impacto na qualificação. O terceiro defeito deparado foi na inspeção do aspeto do óvulo, todos apresentam chaminé. Sem impacto na qualificação.

Após inspeção do produto em processo de embalagem e análise dos desvios, conclui-se que o equipamento está conforme com as especificações do fabricante e com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador, para o produto A. O equipamento pode ser utilizado sem restrições para a produção do produto A.

Propõe-se a alteração do tipo de inspeção passar de normal a reduzida uma vez que os últimos 3 lotes estiveram em inspeção normal e não houve nenhuma rejeição.

De forma complementar foi realizado um controlo estatístico do processo através da realização de cartas de controlo da massa média e estudo da capacidade do processo.

Em relação à carta de controlo da massa média do produto A, presente na figura 4.13 verifica-se que todos os pontos se encontram dentro dos limites de controlo, tabela 4.9, consequentemente o processo encontra-se sob controlo estatístico.

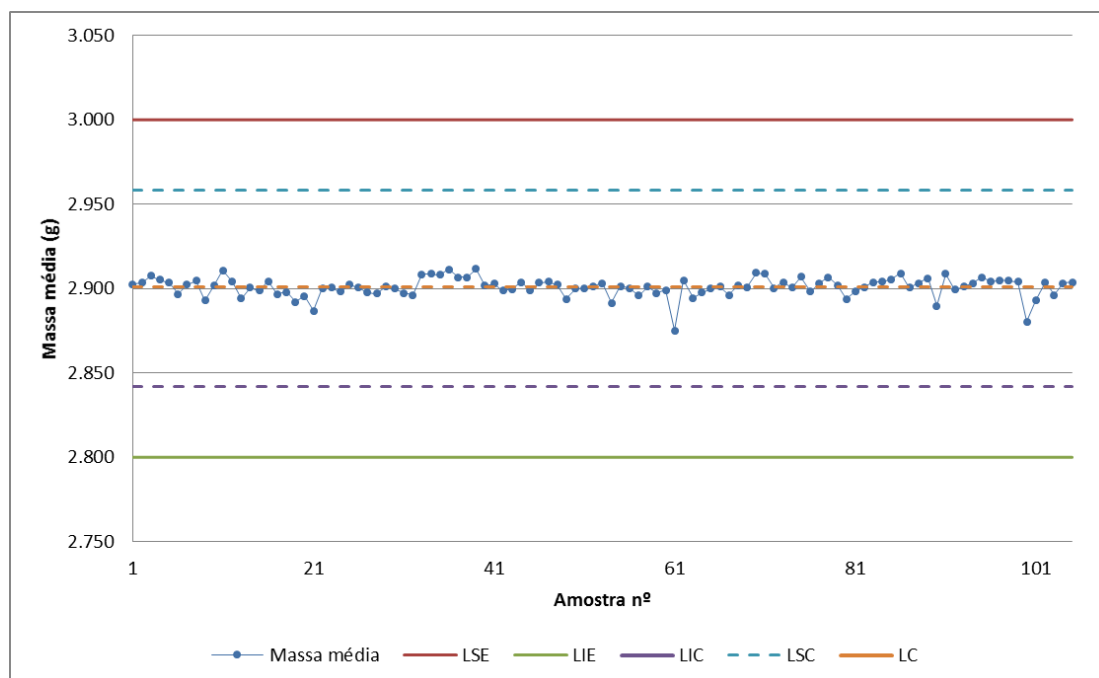


Figura 4.13 - Carta de controlo da massa média do produto A

Tabela 4.9 - Limites de controlo e especificação da massa média do produto A

| Limites de Controlo | | Limites de Especificação | |
|-----------------------------------|---------|--|---------|
| Limite central | 2,900 g | Limite Inferior de Especificação (LIE) | 2,800 g |
| Limite inferior de controlo (LIC) | 2,842 g | Limite Superior de Especificação (LSE) | 3,000 g |
| Limite superior de controlo (LSC) | 2,958 g | | |

Por forma a estudar a capacidade do processo foram calculados os índices de capacidade do processo Cp e Cpk, constando os resultados do estudo na tabela 4.10.

Tabela 4.10 – Resultados do estudo da capacidade do processo

| | | | |
|---|--------|--|-------|
| Média ($\hat{\mu}$) (g) | 2,901 | Índice de Capacidade Potencial do Processo (C_p) | 3,694 |
| Desvio padrão médio (\bar{S}) | 0,0089 | Cpk,I | 3,748 |
| C4 | 0,9854 | Cpk,S | 3,640 |
| Desvio padrão processo ($\hat{\sigma}$) | 0,009 | Capacidade do processo (C_{pk}) | 3,640 |

O valor de Cpk é maior que 1,33, conclui-se portanto que o processo é capaz, no entanto, o processo encontra-se ligeiramente descentrado uma vez que o valor de Cpk,I não é igual a Cpk,S. Quanto à dispersão do processo, analisando o valor de Cp, verifica-se que este é maior que 1,33 pelo que se conclui que o processo tem uma dispersão muito pequena e uma vez que têm uma margem de especificação elevados.

- **Produto B**

Tabela 4.11 – Especificações e ensaios do produto B, supositório

| Parâmetro | Critérios de aceitação | Método |
|---|--|------------------------------|
| Características | Supositórios com forma de torpedo de cor branco-acinzentado a ligeiramente avermelhado-violeta, em alvéolo de PVC/PE | Visual |
| Corte | 5 alvéolos | Visual |
| Massa média | 2,100 g \pm 5,0% (1,995 g - 2,205 g) | Método interno |
| Uniformidade de massa - Massa média \pm 5% - Massa média \pm 10% | Fora do limite Máximo de 2/20 unidades individuais 0 | 2.9.5., Farmacopeia Europeia |

Nas tabelas 4.12 - 4.14 estão indicados os resultados da inspeção efetuada aos três lotes do produto B. Nas figuras 4.14 e 4.15 apresentam-se os defeitos encontrados em relação ao aspeto do supositório e defeito no ensaio de estanquicidade, respetivamente.

Os gráficos de controlo de aceitação da massa máxima e mínima admissível das amostras de supositórios a três lotes do produto para avaliação da característica de enchimento apresentam-se nas figuras 4.16 – 4.18. A obtenção de dados de massa provém da recolha e pesagem (tara do alvéolo) de amostragens da massa individual de 18 supositórios, de 15 em 15 minutos e efetuando os registos em balança ligada ao sistema Freeweigh.

Tabela 4.12 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3282

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 150 | | ✓ |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa máxima admissível: 2,142 g | Crítico | 1 | 2 | 2 | | ✓ |
| | Massa mínima admissível: 2,058 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio (RP.IPC/010) | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - <i>Set point</i> : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 10800 | ✓ | |

Tabela 4.13 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3283

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 130 | | ✓ |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa máxima admissível: 2,142 g | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa mínima admissível: 2,058 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio (RP.IPC/010) | Crítico | 1 | 2 | 1 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - Set point : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 10900 | ✓ | |

Tabela 4.14 - Resultados da inspeção aos defeitos no produto B do lote 3284

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|
| | | | AC | RE | | Sim | Não |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | 370 | | ✓ |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | 0 | ✓ | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Massa máxima admissível: 2,142 g | Crítico | 1 | 2 | 9 | | ✓ |
| | Massa mínima admissível: 2,058 g | Crítico | | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio (RP.IPC/010) | Crítico | 1 | 2 | 1 | ✓ | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | 0 | ✓ | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | 500; 31 | | ✓ |
| Velocidade de produção | Unidades por hora - Set point : 11000 un/h | NA | (+/-) 200 un/h | | 11100 | ✓ | |

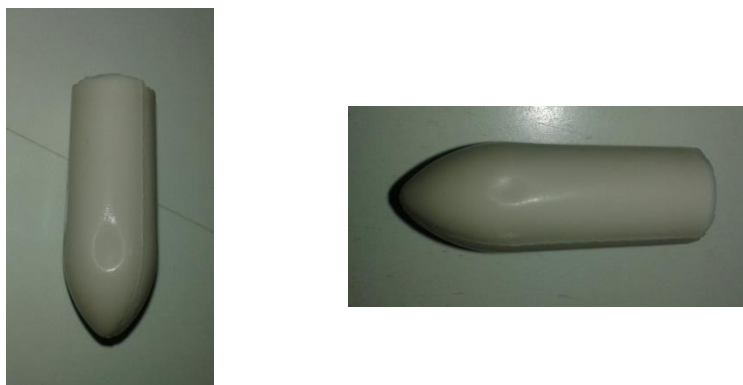


Figura 4.14 – Defeito em relação ao aspeto do supositório, ligeira deformação



Figura 4.15 – Defeito no ensaio de estanquicidade (a- defeito na zona de selagem; b – defeito na parte frontal)

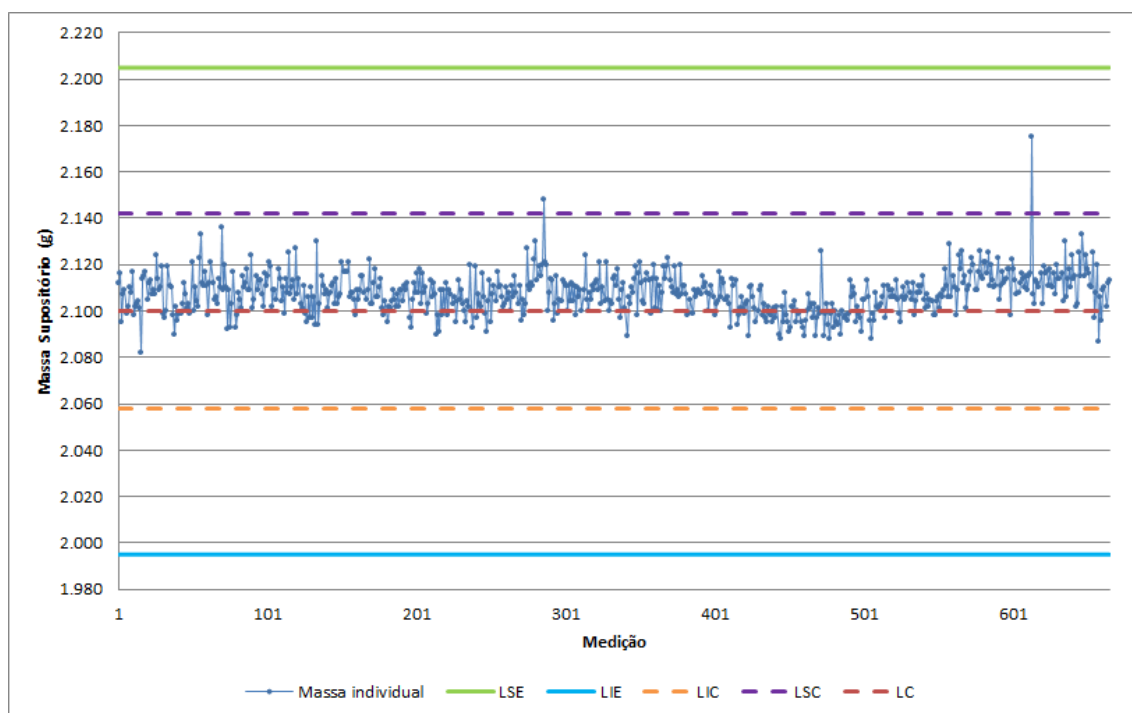


Figura 4.16 - - Gráfico de controlo de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3282

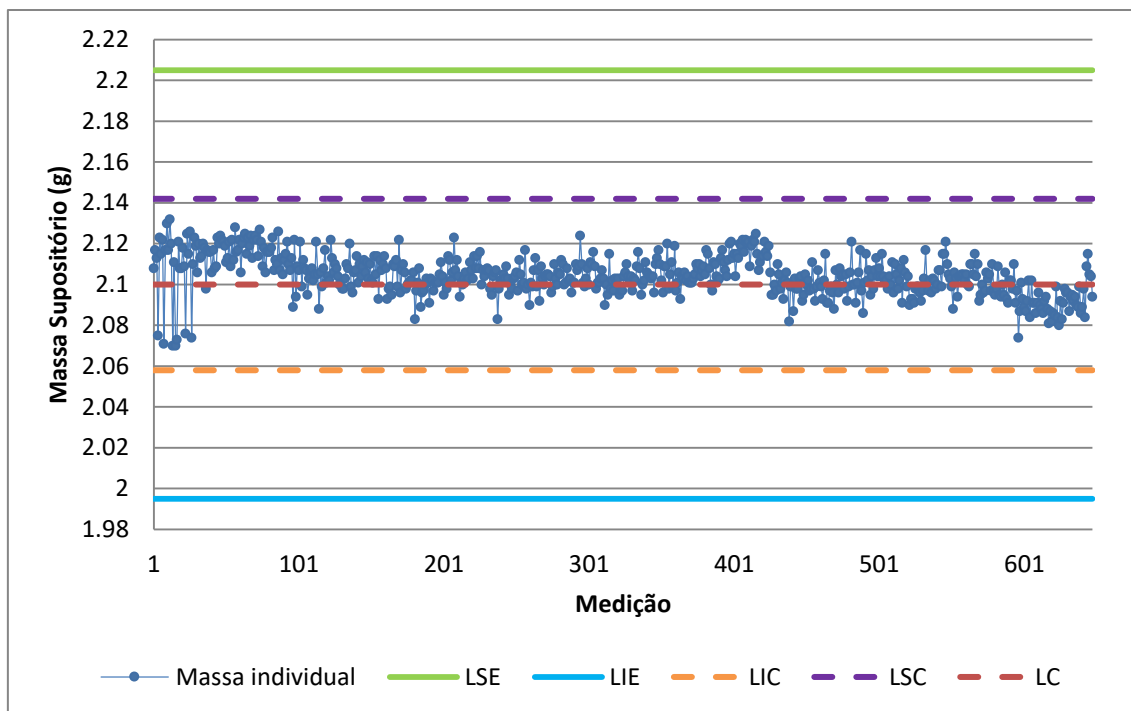


Figura 4.17 - Gráfico de controle de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3283

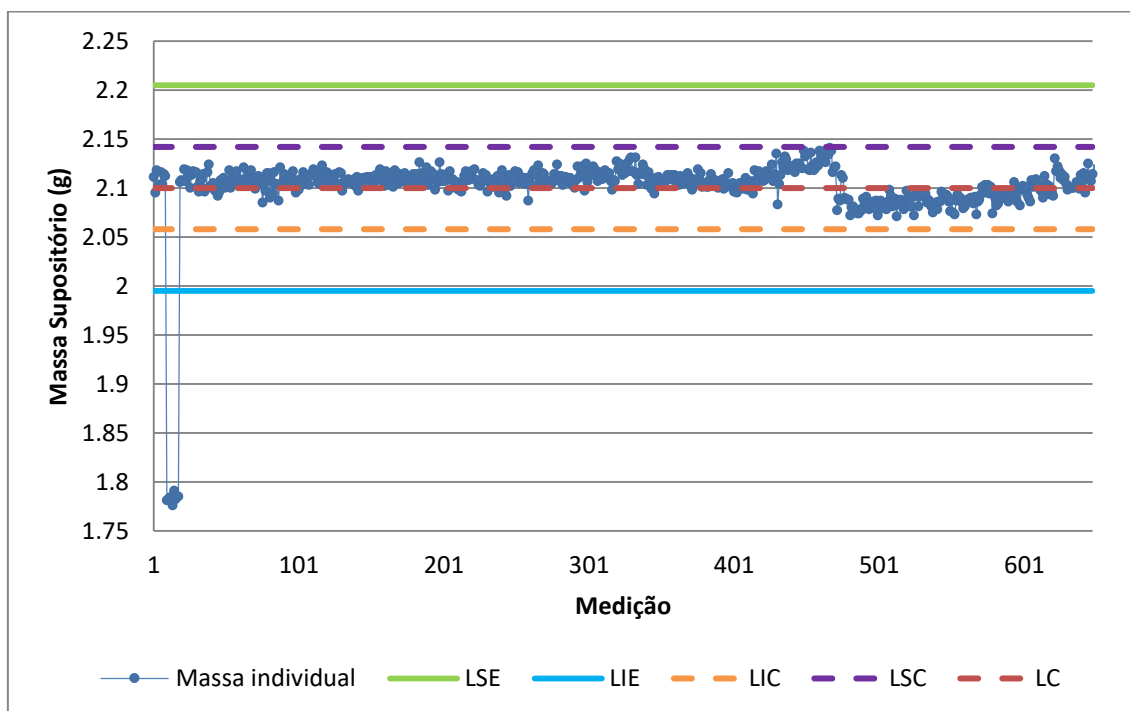


Figura 4.18 - Gráfico de controle de aceitação da massa no enchimento do produto B, lote 3284

Através da análise dos gráficos verifica-se que no total dos três lotes apenas dois pontos encontram-se acima do LSC, no lote 3282. As causas possíveis para este desvio podem ser encontradas no diagrama de espinha de peixe realizado (figura 4.12). Nove pontos encontram-se abaixo do LIC, no lote 3284. Estes nove pontos ocorrem unicamente no lote 3284 na primeira

amostra. Apresentam uma diferença superior a 10%, em relação ao valor nominal pretendido. Os valores de massa fora dos limites foram obtidos sequencialmente. Após averiguação das causas da ocorrência e com base no diagrama de espinha de peixe para efeito de variação de massa do supositório realiza-se estima-se que é um erro no procedimento da pesagem por parte do operador. Na pesagem terá ocorrido a abertura do alvéolo. O procedimento estipula a pesagem com alvéolo, sendo que a estes valores de massa são descontados a tara do alvéolo. Uma vez que o supositório foi pesado sem alvéolo os valores encontram-se abaixo do LIE. Se a estas nove unidades somar-se a tara do alvéolo (0,318g) confirma-se que os valores estão dentro dos limites de controlo.

Na tabela 4.15 estão indicados os limites de controlo e de especificação do parâmetro de aceitação crítico a massa do produto B para o enchimento.

Tabela 4.15 – Limites de controlo e especificação das massas individuais para o enchimento do produto B

| Limites de Controlo | | Limites de Especificação | |
|-----------------------------------|---------|--|---------|
| Limite central | 2,100 g | Limite Inferior de Especificação (LIE) | 1,995 g |
| Limite inferior de controlo (LIC) | 2,058 g | Limite Superior de Especificação (LSE) | 2,205 g |
| Limite superior de controlo (LSC) | 2,142 g | | |

Após inspeção dos 3 lotes do produto B, supositórios, no lote 3282 encontrou-se defeito em não conformidade relativamente à gravação mal posicionada em 150 unidades, sendo a gravação impressa no verso. Isto acontece devido ao rolo de alvéolos, proveniente do fabricante, estar enrolado ao contrário. No entanto este desvio não tem impacto na qualidade e portanto sem impacto na qualificação. O segundo defeito encontrado é em relação ao enchimento, duas unidades não cumprem os limites de controlo de massa admissível. Estas unidades cumprem no entanto os limites de especificação podendo ser libertados (ver gráfico 4.16). O terceiro defeito deparado foi na inspeção do aspeto do supositório, todos os supositórios apresentam chaminé. Sem impacto na qualificação.

Relativamente ao lote 3283 os defeitos encontrados foram em relação à gravação mal posicionada em 130 unidades, sendo a gravação impressa no verso como mencionado anteriormente não tem impacto na qualificação. O segundo defeito encontrado foi na estanquicidade após ensaio um alvéolo não conforme. Após análise verifica-se que o furo é na parte frontal e não na zona de selagem. Apresenta apenas uma unidade, dentro do critério de aceitação, o resultado de estanquicidade está em conformidade. Sem impacto na qualificação. O terceiro defeito foi ao nível do aspeto do supositório, todos os supositórios apresentam chaminé. Como já mencionado não põe em causa a integridade do supositório. Sem impacto na qualificação.

Quanto ao lote 3284 o primeiro defeito encontrado foi em relação à gravação mal posicionada em 370 unidades, sendo a gravação impressa no verso, pois o rolo de alvéolos

enrolado ao contrário, como mencionado anteriormente não tem impacto na qualificação. O segundo defeito encontrado é em relação ao enchimento, nove unidades não cumprem os limites de especificação (ver figura 4.18). Com impacto na qualificação.

O terceiro defeito encontrado foi na estanquicidade. Um alvéolo não conforme, sendo o furo na zona de selagem. Origem indeterminada. Segundo os critérios de aceitação, como há apenas uma unidade não defeituosa o resultado está em conformidade. O quarto defeito deparado foi no aspeto do supositório, 500 unidades apresentam chaminé sem por em causa a integridade do supositório. Outro defeito encontrado relativamente ao aspeto do supositório, foi uma deformação ligeira em 31 unidades. De origem indeterminada, este desvio afeta a aparência mas não inviabiliza a correta utilização do produto. Sem impacto na qualificação.

Após análise dos desvios, conclui-se que o equipamento não está conforme com as especificações do fabricante e com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador, para o produto B.

Propõe-se a repetição da qualificação de três novos lotes para o parâmetro enchimento (massa), eliminando a origem provável da ocorrência, anteriormente identificada.

De forma complementar à inspeção foi realizado um controlo estatístico do processo através da realização de cartas de controlo da massa média e estudo da capacidade do processo.

Em relação à carta de controlo da massa média do produto B, presente na figura 4.19 verifica-se que todos os pontos se encontram dentro dos limites de controlo calculados, tabela 4.16, consequentemente o processo encontra-se sob controlo estatístico.

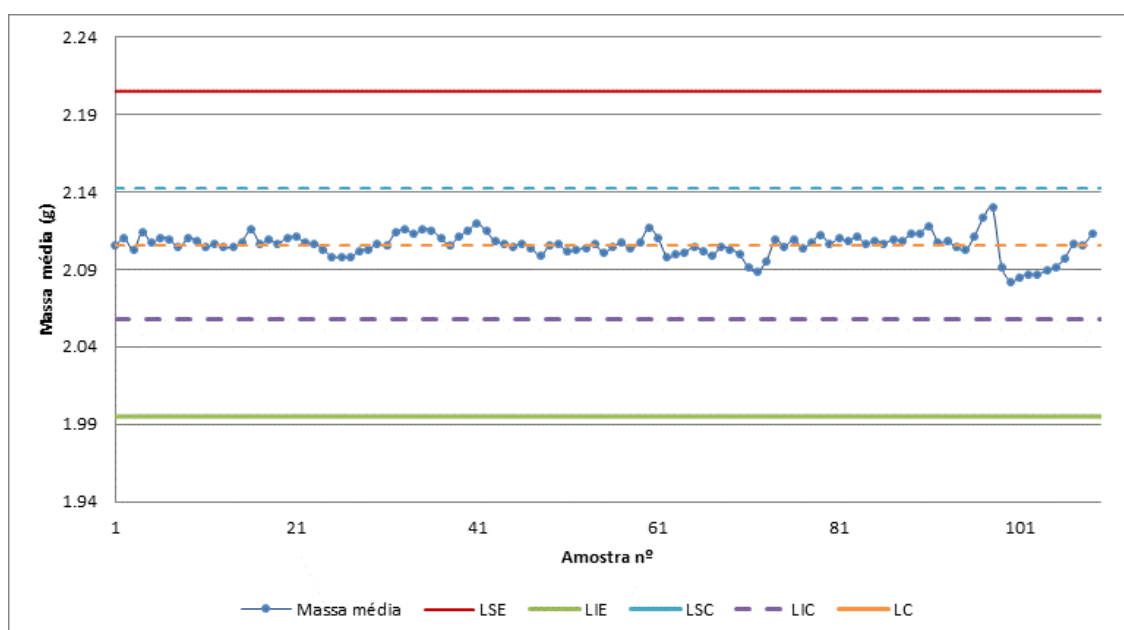


Figura 4.19 - Carta de controlo da massa média do produto B

Tabela 4.16 – Limites de controlo e especificação da massa média do produto B

| Limites de Controlo | | Limites de Especificação | |
|-----------------------------------|---------|--|---------|
| Limite central | 2,100 g | Limite Inferior de Especificação (LIE) | 1,995 g |
| Limite inferior de controlo (LIC) | 2,058 g | Limite Superior de Especificação (LSE) | 2,205 g |
| Limite superior de controlo (LSC) | 2,142 g | | |

Por forma a estudar a capacidade do processo foram calculados os índices de capacidade do processo C_p e C_{pk} , estando os seus resultados na tabela 4.17.

Tabela 4.17 – Resultados do estudo da capacidade do processo

| | | | |
|---|--------|--|------|
| Média processo ($\hat{\mu}$) (g) | 2,106 | Índice de Capacidade Potencial do Processo (C_p) | 3.99 |
| Desvio padrão médio (\bar{S}) | 0,0086 | $C_{pk,I}$ | 4.21 |
| C4 | 0,9854 | $C_{pk,S}$ | 3.78 |
| Desvio padrão processo ($\hat{\sigma}$) | 0,0088 | Capacidade do processo (C_{pk}) | 3.78 |

O valor de C_{pk} é maior que 1,33, conclui-se portanto que o processo é capaz, no entanto, o processo encontra-se ligeiramente descentrado uma vez que o valor de $C_{pk,I}$ não é igual a $C_{pk,S}$. Quanto à dispersão do processo, analisando o valor de C_p , verifica-se que este é maior que 1,33 pelo que se conclui que o processo tem uma dispersão muito pequena e uma vez que têm uma margem de especificação elevados.

5. Conclusões e propostas de trabalho futuro

Após execução de avaliação de risco aos equipamentos presentes no sector dos injetáveis, controlo de qualidade e sólidos não orais conclui-se que estes apresentam o nível de risco mais elevado correspondente a requisito de qualificação de IQ/OQ/PQ, uma vez que se tratam de equipamentos bastante complexos e com grande impacto. É de salientar que se verificar existirem normas de qualificação específicas para determinados equipamentos de requisitos de qualificação superior ao resultado de classificação de risco, o especificado na norma é requisito obrigatório.

Após revisão da qualificação das autoclaves Uniclave e Sulzer não existem evidências documentais de qualificação de IQ/OQ/PQ, sendo necessário elaboração de protocolo e execução de IQ/OQ.

Após execução da qualificação de performance da autoclave Uniclave conclui-se que para as cargas e ciclos utilizados os ensaios de distribuição de calor, penetração de calor e validação biológica estão conforme com os critérios de aceitação estabelecidos. O equipamento considera-se portanto qualificado para as cargas de sacos de descontaminação de placas de petri e descontaminação de frascos com ciclo 121°C/ 45 minutos.

Após execução da qualificação de performance da autoclave Sulzer conclui-se que para as cargas e ciclos utilizados os ensaios de de distribuição de calor, penetração de calor e validação biológica estão conforme com os critérios de aceitação estabelecidos. A autoclave considera-se qualificada para as cargas de 9 e 6 frascos de 1000 mL (meio de cultura) para o ciclo de 121°C / 15 minutos e 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras para o ciclo de 121°C/ 20 minutos.

Para as cargas de 8 frascos de 250 mL e de 2 frascos de 1000 mL para ciclo 121°C/ 15 minutos não existe conformidade dos resultados uma vez que o ciclo foi realizado a 20 minutos e não a 15 minutos como era pretendido. Isto poderá ter ocorrido por um erro na programação do parâmetro tempo sendo portanto solicitada a repetição destes ensaios.

Deverá existir requalificação das autoclaves, com a periodicidade anual. Esta deverá abranger revisão documental (registos de manutenção, calibração, revisão de documentos normativos) e estudo de penetração de calor para carga que apresenta pior caso (um ensaio). No caso da autoclave Uniclave o pior caso determinado foi a carga de sacos de descontaminação de placas e na autoclave Sulzer foram a carga com 9 frascos de 1000 mL (meio de cultura) e a carga com 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras.

Para ambas as autoclaves, os valores de F_0 obtidos são bastante elevados em relação aos requeridos, os ciclos de esterilização estão sobredimensionados. Sugere-se a revisão dos ciclos de esterilização, ajustando o valor dos ciclos com redução do tempo de esterilização, estudo de melhoria de eficiência energética.

Alterações às cargas, tanto na sua configuração/quantidade, como também dos parâmetros do ciclo, requer nova qualificação. Deverão ser elaborados protocolos de requalificação, que reflitam as anteriores considerações.

A revisão documental da qualificação de instalação e operação do túnel permite concluir que existem evidências documentadas da realização de qualificação de instalação e operação a este equipamento, portanto a QI e QO está conforme. Quanto à revisão da qualificação de performance não está conforme, não existe requalificação dentro da periodicidade exigida (anual).

Após execução do protocolo de qualificação de performance do túnel de despirogenização, os resultados dos ensaios de distribuição de calor e a validação biológica para o formato de 2 ml estão conformes, para ambas as temperaturas utilizadas no entanto a penetração de calor apresenta resultados não conformes com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador, concluindo-se que a performance do equipamento não está conforme.

Destacamos a parte final do lote, 3ª zona, como a razão principal para a não conformidade dos resultados de penetração de calor. No fim de lote – 3ª zona, sem ampolas atrás, existe uma diminuição acentuada da temperatura. Supõe-se que a não existência de ampolas para trás da 3ª zona cria uma maior área livre, o que diminui a velocidade do fluxo de ar, promovendo um comportamento de fluxo laminar, menos turbulento e portanto as últimas ampolas não atingem temperaturas tão elevadas e aquecem menos.

Propõe-se, que nos ensaios a realizar, após o n.º de ampolas previstas para o lote, sejam colocadas mais ampolas, ou em alternativa peça(s) que preencham pelo menos o mesmo volume de forma a otimizar as condições de transferência de calor. Caso se opte pelas ampolas adicionais, estas devem estar segregadas para que não se misturem com as outras ampolas e permitindo a sua fácil rejeição.

Propõe-se como segunda hipótese aumentar a velocidade de fluxo de ar ou diminuir a velocidade de transporte de forma as ampolas permanecerem mais tempo expostas ao calor, isto é, aumentar o tempo de residência. No entanto esta situação não é desejável porque interfere com a produção na máquina de enchimento posterior.

Os ensaios de penetração de calor e validação biológica, para o formato de 2 ml, devem ser repetidos, com as alterações enunciadas anteriormente. Se os resultados obtidos com este novo procedimento forem conformes, estes devem ser incluídos no normal funcionamento do equipamento e os ensaios a realizar, de outros formatos, também já devem contemplar esta alteração.

Após qualificação de performance da linha de acondicionamento de supositórios e óvulos para o produto A e B, conclui-se que o equipamento está conforme com as especificações do fabricante e com os critérios de aceitação estabelecidos pelo utilizador para o produto A mas não está conforme para o produto B.

O equipamento pode ser utilizado sem restrições para a produção do produto A. Propõe-se a alteração do tipo de inspeção passar de normal a reduzida uma vez que os últimos 3 lotes estiveram em inspeção normal e não houve nenhuma rejeição.

Na inspeção realizada aos três lotes do produto B, no parâmetro do enchimento os valores de as massas estão fora dos limites de especificação. Com impacto na qualificação.

Após averiguação das causas da ocorrência inerentes ao processo que podem influenciar a variação de massa do supositório e com base no diagrama de espinha de peixe realizado estima-se que é um erro no procedimento da pesagem por parte do operador. Propõe-se a repetição da qualificação de três novos lotes do produto B para o parâmetro enchimento (massa), eliminando a origem da ocorrência identificada.

Para uma análise mais exaustiva das falhas que podem acontecer num produto ou processo, seus efeitos e causas e identificação das ações que possam eliminar ou reduzir a falha potencial propõe-se a gestão de risco de qualidade com a realização de uma avaliação de risco ao processo de fabrico através da FMEA. Esta permitirá priorizar os riscos mais graves e investir de forma mais eficiente na melhoria do processo.

6. Bibliografia

- [1] L. Prabu S, S. TNK, R. K, and T. R, “Concepts of Process Validation in Solid Dosage Form [Tablet] – An Overview,” *Sch. J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–12, 2014.
- [2] L. Nandhakumar, G. Dharmamoorthy, S. Rameshkumar, and S. Chandrasekaran, “An Overview of Pharmaceutical Validation: Quality Assurance View Point,” *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, vol. 1, no. 4, pp. 1003–1014, 2011.
- [3] A. S. Santos, “Licenciamento das instalações fabris de uma unidade de produção de API’s, aplicação da Directiva ATEX, e Qualificação de equipamentos,” Instituto Superior Técnico, 2008.
- [4] C. Europeia, “Annex 15: Qualification and Validation,” in *EudraLex EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, vol. 4, 2015.
- [5] Febrapharma, “Indústria Farmacêutica.” [Online]. Available: febrapharma.org.br/industria-farmaceutica. [Accessed: 14-Mar-2016].
- [6] “Indústria farmacêutica, um setor com grandes expectativas laborais,” 2015. [Online]. Available: <http://noticias.universia.pt/educacao/noticia/2015/05/28/1125989/industria-farmaceutica-setor-grandes-expectativas-laborais.html>. [Accessed: 14-Mar-2016].
- [7] Apifarma, “A Indústria Farmacêutica em Números,” 2014. [Online]. Available: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/ifnumeros/Documents/IF em Números 2014.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/ifnumeros/Documents/IF%20em%20N%C3%BAmeros%202014.pdf). [Accessed: 14-Mar-2016].
- [8] APIFARMA, “Indicadores Portugal 2014.” [Online]. Available: <http://www.apifarma.pt/indicadores/Portugal/Paginas/default.aspx>. [Accessed: 14-Mar-2016].
- [9] J. Dias, “História da Farmácia em Portugal,” *Ordem dos Farmacêuticos*. [Online]. Available: www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=1900. [Accessed: 14-Mar-2016].
- [10] J. Silva, “A Indústria Farmacêutica em Portugal Saber Investir, Saber Inovar 75 anos,” *PhD Proposal*, vol. 1, pp. 1–228, 2014.
- [11] “Laboratórios Vitória, ‘Cronologia Histórica.’” [Online]. Available: <http://www.labvitoria.pt/pt/cronologia?mt=2>. [Accessed: 15-Mar-2016].
- [12] H. R. F. Cassis, “Manual da Empresa Laboratórios Vitória,” 2015.
- [13] FAES FARMA, “FAES FARMA - Quem Somos,” 2015. [Online]. Available:

- <http://faesfarma.com/sobre-faes-farma/quienes-somos/>. [Accessed: 15-Mar-2016].
- [14] “Laboratórios Vitória, ‘Fabrico.’” [Online]. Available: <http://www.labvitoria.pt/pt/fabrico?mt=5>. [Accessed: 15-Mar-2016].
 - [15] J. Le, PharmD, MAS, and BCPS-ID, “Drug Administration.” [Online]. Available: <http://www.merckmanuals.com/home/drugs/administration-and-kinetics-of-drugs/drug-administration>. [Accessed: 14-Mar-2016].
 - [16] B. Mourato, “Controlo de qualidade de formas farmacêuticas estéreis,” Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2013.
 - [17] H. Ansel, G. Popovich, and L. Allen, *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*, 6th ed. 2000.
 - [18] A. Bassi, “Soluções Parenterais de Grande Volume : avaliação da estabilidade da solução e qualidade física e química da embalagem primária,” Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2012.
 - [19] “Microbiologia Novas Tecnologias - Endotoxinas.” [Online]. Available: <http://la.tecnico.ulisboa.pt/Endotoxinas.html>. [Accessed: 17-Mar-2016].
 - [20] L. Stecanella, “Medicamentos Parenterais e Líquidos Estéreis.” [Online]. Available: <http://m.authorstream.com/presentation/lastecanella-1167059-aula-te-rica-injet-veis/>. [Accessed: 17-Mar-2016].
 - [21] Aurea, “Formas Farmacêuticas,” 2014. [Online]. Available: <http://farmaceuticodigital.com/2014/10/formas-farmaceuticas.html>. [Accessed: 17-Mar-2016].
 - [22] C. Cabral and J. Pita, “Capítulo 2 - Formas e formatos dos medicamentos – a evolução das formas farmacêuticas,” in *Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Catálogo*, 2015, pp. 1–36.
 - [23] “Jaba, ‘Sobre Nós - Ética e Boas Práticas.’” [Online]. Available: <http://www.jaba.pt/Sobre-Nos/Etica-e-Boas-Praticas.aspx>. [Accessed: 21-Mar-2016].
 - [24] “Infarmed, Autorização de Introdução no Mercado.” [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO. [Accessed: 21-Mar-2016].
 - [25] W. Filho, “Capítulo 15 - Gestão da Qualidade na Indústria Farmacêutica” in *Gestão de Qualidade: tópicos avançados*, 1st ed. 2004.
 - [26] C. Europeia, “Chapter 1: Pharmaceutical Quality System Legal,” in *EudraLex EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, vol. 4, 2012, pp. 1–8.
 - [27] E. Satolo, L. Satolo, and F. Calarge, “A aplicação do sistema de gestão da qualidade BPF

(Boas Práticas de Fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários : um estudo tipo survey,” *ENESEP*, pp. 1215–1222, 2005.

- [28] International Organization for Standardization, “ISO/IEC Guide 51 - Safety aspects – Guidelines for their inclusion in standards.” 2014.
- [29] Comissão Europeia, “Anexo 20: Gestão dos Riscos de Qualidade,” in *EudraLex EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, 2008, pp. 1–26.
- [30] S. Madaleno, “Implementação de Medidas de Minimização de Risco Associadas a Planos de Gestão de Risco de Medicamentos, e Avaliação da Efetividade dessas Medidas,” 2011.
- [31] D. W. Vincent and B. Honeck, “Risk Management Analysis Techniques for Validation Programs,” *J. Valid. Technol.*, vol. 10, 2004.
- [32] T. Mugge, “Análise de Modo e Efeito de Falha Potencial - FMEA Apostila e Tabelas Recomendadas para Severidade Ocorrência e Detecção,” 2010.
- [33] C. Gausepohl and P. Mukherji, “11.I In-process control,” *GMP Manual (Up07)*. [Online]. Available: https://www.gmp-publishing.com/media/files/logfiles/Reading_Sample_11.I_In-process_control.pdf. [Accessed: 28-Mar-2016].
- [34] S. Sumeet and S. Gurpreet, “Process Validation in Pharmaceutical Industry: an Overview,” vol. 3, no. 4, pp. 184–188, 2013.
- [35] F. Bidoia, “Saiba tudo sobre Controle de Mudanças,” 2015. [Online]. Available: <http://www.farmaceuticas.com.br/saiba-tudo-sobre-controle-de-mudancas/>. [Accessed: 29-Mar-2016].
- [36] GHTF Study Group 3, “Quality Management Systems – Process Validation Guidance,” no. 2, p. 36, 2004.
- [37] F. Bidóia, “Revelando os segredos da validação de processo,” 2015. [Online]. Available: <http://www.farmaceuticas.com.br/validacao-de-processo/>. [Accessed: 29-Mar-2016].
- [38] USDHHS, FDA, CDER, CBER, and CVM, “Guidance for Industry Process Validation : General Principles and Practices,” *Quality*, p. 22, 2011.
- [39] M. Hofacre, “Moist Heat Sterilizer Systems: Design, Commissioning, Operation, Qualification and Maintenance,” *PDA*, no. 48, p. 70, 2010.
- [40] R. Girão and R. Tempero, “Qualificação de equipamentos e sistemas,” 2012. [Online]. Available: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile593.pdf. [Accessed: 31-Mar-2016].
- [41] D. Prasad, “The difference between a FAT and a SAT,” *Kneat*, 2012. [Online]. Available: <http://www.kneat.com/2012/03/29/the-difference-between-a-fat-and-a-sat/>. [Accessed: 29-Mar-2016].

31-Mar-2016].

- [42] Z. Pereira and J. Requeijo, "Capítulo 6- Abordagem Tradicional do Controlo Estatístico do Processo," in *Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos*, 2nd ed., FFCT - Fundação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Lisboa, Ed. 2012, pp. 347–448.
- [43] A. Pires and M. da G. Antunes, "Cartas de Controlo," *Dashöfer Hold. Lt. e Verlag Das; Edições Profissionais Soc. Unipessoal; Lda.*, no. 1, 2009.
- [44] R. Isaacson, "Sterilization - validation, qualification requirements," *Manufacture of sterile medicines – Advanced workshop for SFDA GMP inspectors*, Nanjing, World Health Organization, 2009.
- [45] P. Moretti, "Microbiologia e Imunologia On-line - A célula bacteriana." [Online]. Available: http://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter_1_bp.htm. [Accessed: 11-Apr-2016].
- [46] International Organization for Standardization, "ISO 17665- Sterilization of health care products – Moist heat- Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices," 2006.
- [47] Pharmaceutical & Chemical Industry Research and Development Foundation, "Validation of Sterilization Equipments Asseptic Area Validations," *Pharmaceutical & Chemical industry Research and Development Foundation*. pp. 1–51, 2002.
- [48] "5.8 Methods of sterilization," in *The International Pharmacopoeia*, 5th ed., 2015.
- [49] Infarmed, *Farmacopeia Portuguesa 9.0*, 9th ed. 2008.
- [50] T. Sandle, "A Practical Approach to Depyrogenation Studies Using Bacterial Endotoxin," *J. GXP Compliance*, vol. 15, no. 4, pp. 90–96, 2011.
- [51] European Commission, "Anexo 1: Fabrico de Medicamentos Estéreis," in *EudraLex EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, vol. 4, 2008, pp. 1–17.
- [52] American National Standard, "ANSI/AAMI/ISO 20857 – 'Sterilization of health care products – Dry heat- Requiremenents for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.'" 2010.
- [53] International Organization for Standardization, "ISO 17665- Sterilization of health care products- Moist heat- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1." 2009.
- [54] PDA, "Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and sterilization," no. 3, 2013.
- [55] "Manual 039 Sterilization Process Validation," *GMPSOP*. [Online]. Available: http://www.gmpsop.com/pdfmanualsamples/Manual_039_Sterilization_Process_Validation.pdf.

- [56] S. J. Shinde, P. S. Jain, and N. K. Kale, "Critical review on qualification of sterilization equipment in aseptic processing," *J. Pharm. Biosci.*, vol. 1, pp. 24–35, 2014.
- [57] M. Finger and D. Drew, "Steam Sterilization and the 2007 Revision of PDA Technical Report 1," no. November, 2007.
- [58] D. Pistolesi and V. Mascherpa, "F0 A technical note What it means How to calculate it How to use it for adjustment , control and validation of moist-heat sterilization processes." p. 33.
- [59] USP, "<85> Bacterial Endotoxins Test," *U. S. Pharmacopeial Conv.*, pp. 1–5, 2011.
- [60] P. Angtrakool, "Terminal Sterilization vs. Aseptic Processing." .
- [61] CBE, "Validation and Management of Heat Sterilization."
- [62] "Autoclave." [Online]. Available: <https://sites.google.com/a/goumh.umh.es/praticas-de-microbiologia/indice/esterilizacion-desinfeccion-y-antisepsis/autocave>.
- [63] PennTech, "PennTech Sterilizing and Depyrogenation Tunnels." [Online]. Available: <http://penntech-corp.com/uploads/ST-Brochure.pdf>.
- [64] "Sterilization Tunnels." [Online]. Available: <http://penntech-corp.com/product-59-15-Sterilization-Tunnels>.
- [65] J. Nayan, "Equipment Qualification & Validation of Autoclave, Dry Heat Sterilization and Membrane Filtration." [Online]. Available: http://www.authorstream.com/Presentation/nayan_jagani10-1200697-validation-of-autoclave-dry-heat-sterilizer-and-membrane-filtration/.
- [66] J. Romano and M. Quelhas, "Monitoramento dos Métodos de Esterilização." [Online]. Available: <http://www.hospvirt.org.br/enfermagem/port/testes.html>. [Accessed: 26-Apr-2016].
- [67] T. Oliveira, "Controle do processo de esterilização: Monitoramento físico, químico e biológico." [Online]. Available: http://www.contagem.mg.gov.br/arquivos/downloads/controle_de_esterilizacao.pdf. [Accessed: 26-Apr-2016].
- [68] F. Duarte, "Monitorização química e biológica em autoclaves: como fazer," 2011. [Online]. Available: <http://www.cristofoli.com/biosseguranca/monitorizacao-quimica-e-biologica-indicadores-em-autoclaves-como-faze-la/>. [Accessed: 26-Apr-2016].
- [69] "Performance Qualification Protocol for Sterilization and Depyrogenating Tunnel." [Online]. Available: <http://www.pharmaguideline.com/2011/08/performance-qualification-protocol-for.html>. [Accessed: 29-Apr-2016].
- [70] "Manual de instruções de funcionamento para o túnel de secagem e esterilização." .

- [71] J. O. Oliveira, "*Capítulo 1 - Gestão da Qualidade: Introdução à História e Fundamentos*" in *Gestão de Qualidade: tópicos avançados*, 1st ed. 2004.
- [72] E. Esteves, "Controlo Estatístico da Qualidade," Faro, 2009.
- [73] International Organization for Standardization, "ISO 2859 - Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection." 1999.
- [74] SARONG, "Pharmaceutical Machines." [Online]. Available: <http://www.sarongnorthamerica.ca/pdf/pharmaceutical-machines-sarong.pdf>. [Accessed: 10-May-2016].

7. Anexos

A.1. Modelo de avaliação de riscos de sistemas de suporte, máquinas e equipamentos

1 – Identificação

| Instalação, sistema, máquina ou equipamento | |
|---|--|
| Descrição: | |
| Marca: | |
| Modelo: | |
| Versão: | |
| N.º de série: | |

2 - Avaliação de impacto do sistema

| Questões | | Sim | Não |
|----------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 | O sistema tem contacto direto com o produto? Ou contacto direto com uma superfície com a qual o produto irá contactar (ex.: qualidade do ar)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | O sistema fornece um excipiente ou produz uma substância ou solvente (ex.: água para preparação de injetáveis)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | O sistema é utilizado em limpeza ou esterilização (ex.: vapor limpo)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | O sistema preserva a qualidade do produto (ex.: azoto)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | O sistema produz dados utilizados para aprovação ou rejeição do produto (ex.: HPLC ou sistema de registo eletrónico de lotes ou registo de gráficos críticos ao processo)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | O sistema é um sistema de controlo de processo, que poderá afetar a qualidade do produto (não existindo sistema para verificação independente da performance do sistema de controlo)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Não sendo o sistema expectável de causar impacto direto na qualidade do produto, este suporta um sistema de impacto direto? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Se a resposta a qualquer uma das perguntas de **1 a 6** for “**SIM**”, o sistema apresenta um “**Impacto direto**”;

Se a resposta a todas as perguntas de **1 a 6** for “**Não**” mas a resposta à pergunta **7** for “**SIM**”, o sistema apresenta um “**Impacto indireto**”;

Se a resposta a todas as perguntas de **1 a 7** for “**Não**”, o sistema é classificado como não tendo “**Nenhum Impacto**”.

| Observação e comentários |
|--------------------------|
| |

| Avaliação final do impacto do sistema | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| Impacto direto | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Se sim, avançar para avaliação de impacto dos componentes |
| Impacto indireto | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Se sim, avançar para avaliação de impacto dos componentes |
| Sem impacto | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Se sim, não avaliar |

| Departamento | Função | Nome | Assinatura | Data |
|-----------------------|--------|------|------------|------|
| Engenharia Industrial | | | | |
| Garantia da Qualidade | | | | |
| Direção Farmacêutica | | | | |

3 - Avaliação de impacto dos componentes

3.1 - Lista de componentes

| Componente | EMM | |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| | Sim | Não |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3.2 - Avaliação

| N.º | Componente |
|-----|------------|
| | |

| Questões | | Sim | Não |
|----------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 | O componente é utilizado para demonstrar a conformidade com o processo registado? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | É a qualidade do produto diretamente afetada pela operacionalidade de rotina do componente ou pelo seu controlo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Irá a eventual falha ou alarme do componente afetar diretamente a qualidade do produto, a sua eficácia, ou a sua segurança? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | É a informação deste componente registada como fazendo parte do dossiê de fabrico do lote, de dados para libertação do lote ou de qualquer outro documento relacionado com BPF? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | O componente tem contacto direto com o produto? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | O componente controla elementos críticos do processo, que poderão afetar a qualidade do produto sem a verificação independente da performance do sistema de controlo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | O componente é utilizado para criar ou preservar o estado crítico de um processo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Se a resposta a qualquer uma das perguntas de **1 a 7** for “**SIM**”, o componente é considerado como “**Crítico**”;

Se a resposta a todas as perguntas de **1 a 7** for “**Não**” o componente é considerado como “**Não crítico**”.

| Avaliação final do impacto do sistema | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|
| Crítico | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Se sim, necessita de calibração | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| | | | Se sim, necessita de manutenção preventiva | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| | | | Se sim, necessita de calibração e manutenção preventiva | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Não crítico | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Se sim, não avaliar | | |

| Observação e comentários |
|--------------------------|
| |

4 - Avaliação de riscos

| A: Impacto na qualidade | | | Classificação |
|-------------------------|-------------------|--|---------------|
| Sem impacto | | O equipamento não irá estar direta ou indiretamente relacionado com as BPF. | 0 |
| Impacto Indireto | Impacto mínimo | O equipamento afeta indiretamente os processos e procedimentos das BPF. | 1 |
| | Impacto potencial | O equipamento desempenha ou suporta diretamente um processo ou procedimento de BPF. Uma falha neste sistema pode afetar a qualidade do produto. | 2 |
| Impacto direto | | O equipamento é um componente essencial de um processo ou procedimento de BPF ou está em contacto direto com o produto. Uma falha neste sistema pode resultar na perda de produto, perigo para a segurança, dano para os materiais, equipamento ou instalações; ou inspeções com um <i>outcome</i> negativo. | 3 |

| B: Gestão de riscos (detetabilidade) | | Classificação |
|--|--|---------------|
| Sem controlo de riscos necessário. | | 0 |
| Uma eventual falha no sistema seria detetada imediatamente e corrigida antes de afetar processos e procedimentos de BPF. | | 1 |
| Uma eventual falha seria detetada. Sistemas e procedimentos no local permitem detetar impactos negativos na qualidade do produto antes de qualquer perda de produtividade. | | 2 |
| Uma eventual falha poderia não ser detetada resultando em falha noutros processos e procedimentos. | | 3 |

| C: Risco tecnológico | | Classificação |
|--|--|---------------|
| Sistema de relativa simplicidade. Sem capacidade de medição ou necessidade de calibração. Probabilidade de falha mínima. | | 0 |
| Tecnologia de fácil compreensão. Baixa probabilidade de falha. | | 1 |
| Equipamento relativamente complexo, com tecnologia de medição de parâmetros ou de controlo. Requer calibração ou verificação. | | 2 |
| Equipamento complexo e de elevada sensibilidade, com componentes e processos únicos. Instrumentos e sistemas computadorizados. | | 3 |

| D: Gestão de risco tecnológico | Classificação |
|--|----------------------|
| O controlo e manutenção são possíveis sem impacto nas BPF. | 0 |
| A manutenção do equipamento exige um treino mínimo. Operações simples de reparação. | 1 |
| Requer operadores treinados assim como técnicos de manutenção. Sistemas de <i>backup</i> , reparação e manutenção estão rapidamente disponíveis. | 2 |
| Operadores e técnicos de manutenção com treino extensivo e adequado. Reparação e manutenção requerem operações demoradas e especializadas. Sistemas de <i>backup</i> , reparação e manutenção não estão rapidamente disponíveis. | 3 |

| Classificação de risco | Nível de risco | Qualificação | Validação |
|-------------------------------|-----------------------|--|---|
| 0 | 1 | Documentação de Instalação e autorização de utilização | Menor necessidade de controlo. |
| 1-3 | 2 | FAT/SAT; IQ | Sujeitos às Boas Práticas de Engenharia. |
| 4-6 | 3 | IQ/OQ | Sujeitos às BPF: operação, manutenção e calibração de acordo com procedimentos técnicos. Documentação de ações corretivas e aplicação de procedimentos <i>change control</i> de acordo com procedimentos técnicos. |
| ≥ 7 | 4 | IQ/OQ/PQ | Sujeitos às BPF: Verificação de <i>performance</i> , manutenção e calibração de acordo com procedimentos escritos. Documentação de ações corretivas, calibração e manutenção e aplicação de procedimentos <i>change control</i> de acordo com procedimentos técnicos. |

| Parâmetro | Valoração |
|-----------|-----------|
| A | |
| B | |
| C | |
| D | |

| $(A+B) \times (C+D)$ | Classificação de risco | Nível de risco |
|----------------------|------------------------|----------------|
| | | |

A.2. Avaliação de risco

Tabela 7.1 – Resultados da classificação de risco e nível de risco associado

| Equipamento | A | B | C | D | Classificação de risco | Nível de risco |
|--|---|---|---|---|------------------------|----------------|
| Autoclave e gerador de vapor | 3 | 3 | 2 | 2 | 24 | 4 |
| Túnel de despirogenização | 3 | 3 | 2 | 3 | 30 | 4 |
| Balança | 3 | 2 | 2 | 2 | 20 | 4 |
| Integrity test | 2 | 2 | 2 | 2 | 16 | 4 |
| Contador de partículas | 2 | 2 | 2 | 2 | 16 | 4 |
| Estufa de esterilização | 3 | 2 | 2 | 2 | 20 | 4 |
| Medidor pH | 2 | 1 | 1 | 1 | 6 | 3 |
| Medidor Oxigénio | 2 | 2 | 2 | 2 | 16 | 4 |
| Estufa de incubação | 3 | 2 | 2 | 2 | 20 | 4 |
| Máquina de enchimento | 3 | 2 | 2 | 2 | 20 | 4 |
| Máquina de lavar ampolas | 3 | 2 | 2 | 2 | 24 | 4 |
| Máquina de verificar ampolas | 3 | 2 | 3 | 3 | 30 | 4 |
| Autoclave Uniclave | 3 | 2 | 1 | 1 | 10 | 4 |
| Autoclave Sulzer | 3 | 2 | 1 | 1 | 10 | 4 |
| Linha de acondicionamento de supositórios e óvulos | 3 | 2 | 2 | 2 | 20 | 4 |

A.3. Resultado do relatório de ensaios térmicos da autoclave Uniclave

Tabela 7.2 – Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização
(T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 123,11 | 99,77 | 118,39 | 88,09 |
| | 2 | 123,07 | 99,87 | 118,47 | 87,37 |
| | 3 | 123,04 | 101,06 | 119,03 | 89,79 |
| | 4 | 123,01 | 101,32 | 118,60 | 87,26 |
| | 5 | 123,03 | 99,79 | 118,43 | 88,07 |
| 2 | 1 | 123,17 | 71,09 | 118,44 | 79,89 |
| | 2 | 123,07 | 71,07 | 118,44 | 79,12 |
| | 3 | 123,04 | 65,23 | 118,60 | 79,70 |
| | 4 | 123,02 | 79,26 | 118,70 | 79,62 |
| | 5 | 123,05 | 78,77 | 118,54 | 79,49 |
| 3 | 1 | 123,03 | 101,13 | 119,90 | 71,51 |
| | 2 | 123,00 | 100,97 | 119,93 | 71,57 |
| | 3 | 123,06 | 101,03 | 119,99 | 72,57 |
| | 4 | 122,97 | 100,81 | 119,95 | 71,55 |
| | 5 | 123,08 | 101,05 | 120,01 | 72,90 |

Tabela 7.3 – Resultado da pressão dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2193,00 | 1011,00 | 1965,19 |
| 2 | 2200,00 | 1010,00 | 1959,74 |
| 3 | 2200,00 | 1010,00 | 2025,42 |

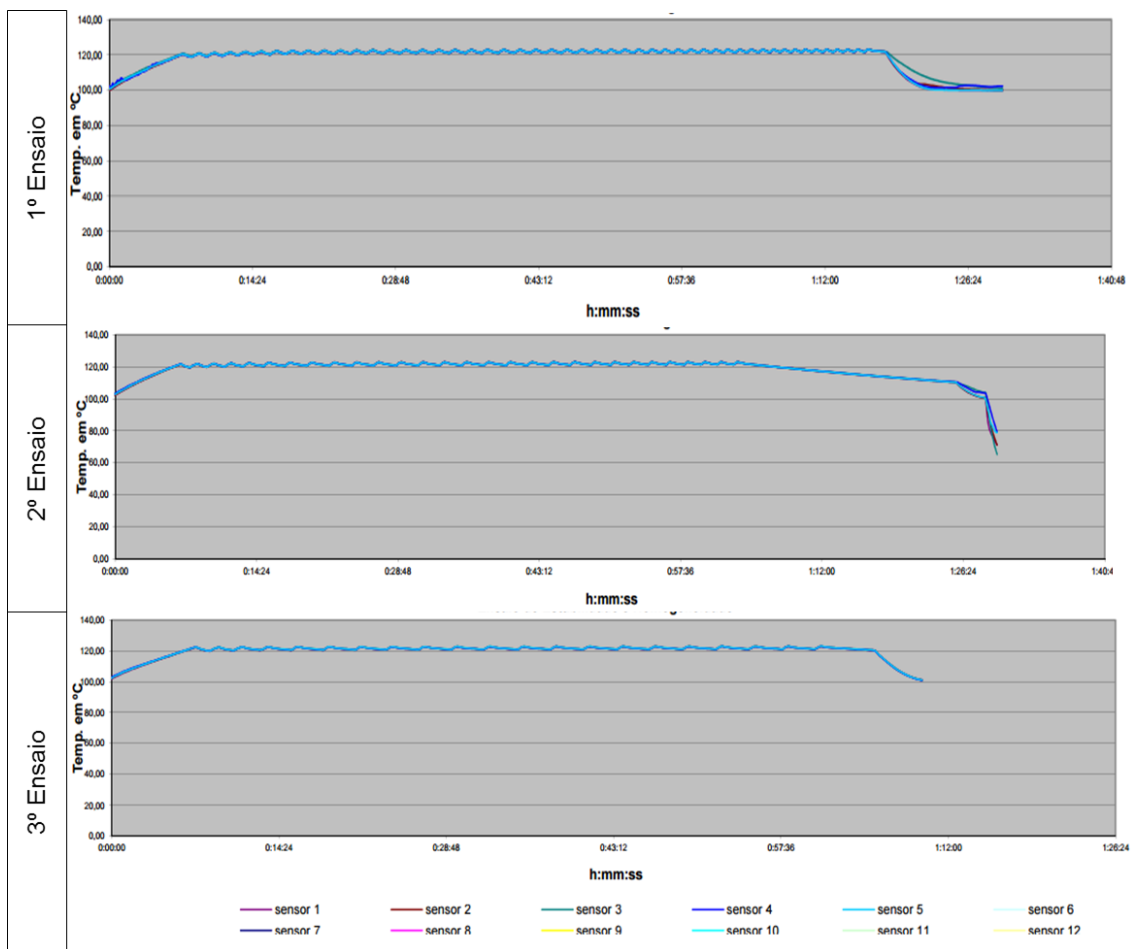


Figura 7.1 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45\text{ min}$) em vazio para os três ensaios realizados

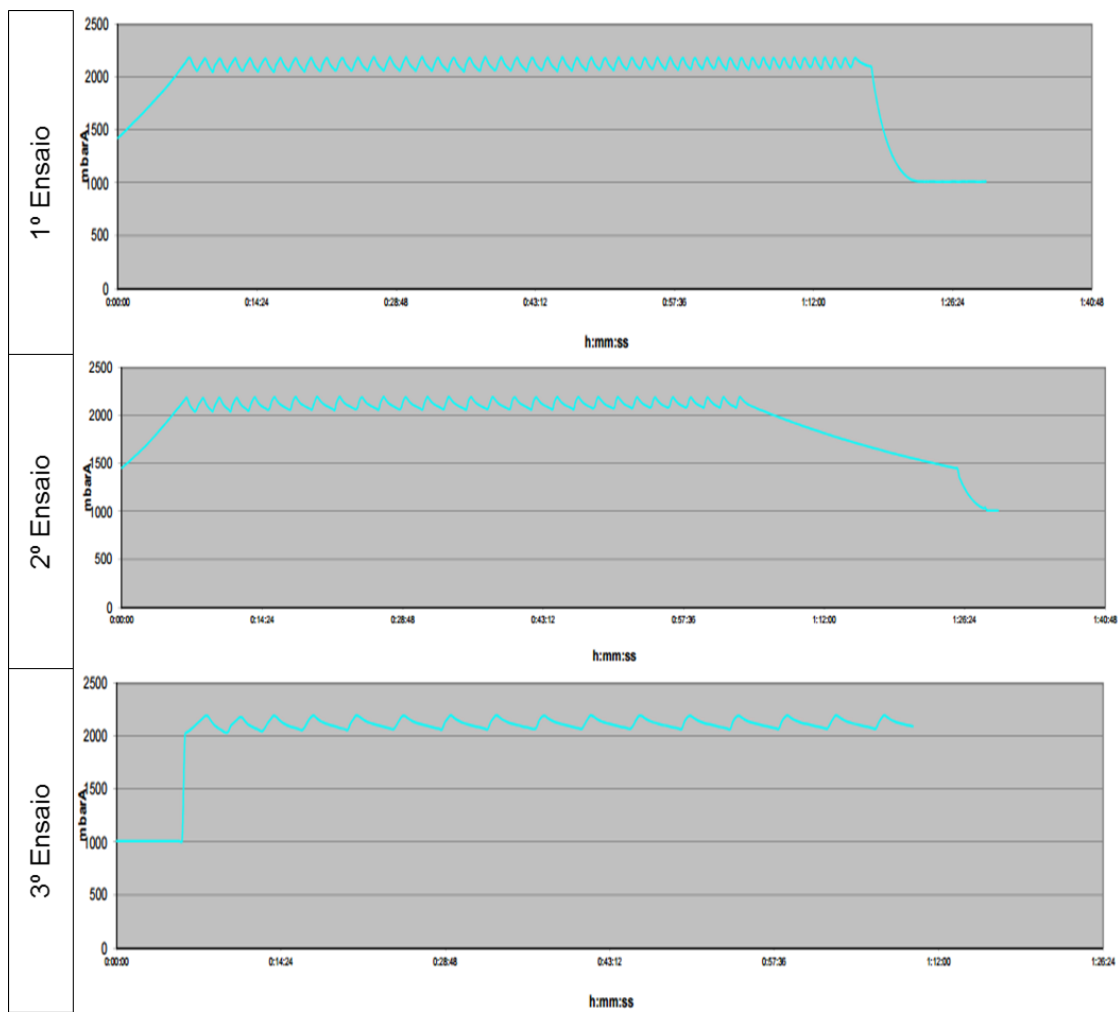


Figura 7.2 - Perfil de pressão de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em vazio para os três ensaios realizados

Tabela 7.4 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em sacos de descontaminação de placas de petri do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|----------|----------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 122,59 | 111,55 | 118,71 | 63,22 |
| | 2 | 121,78 | 113,54 | 118,46 | 56,80 |
| | 3 | 122,27 | 113,14 | 118,76 | 61,32 |
| | 4 | 122,10 | 113,58 | 118,14 | 56,09 |
| | 5 | 121,84 | 113,54 | 118,51 | 57,45 |
| 2 | 1 | 122,56 | 113,09 | 119,71 | 56,64 |
| | 2 | 122,09 | 113,49 | 118,75 | 47,70 |
| | 3 | 122,44 | 113,40 | 119,34 | 52,98 |
| | 4 | 121,57 | 113,25 | 117,73 | 41,94 |
| | 5 | 122,15 | 113,55 | 118,80 | 48,31 |
| 3 | 1 | 122,07 | 115,08 | 119,65 | 53,17 |
| | 2 | 122,32 | 117,12 | 120,37 | 58,49 |
| | 3 | 122,28 | 116,21 | 120,12 | 56,78 |
| | 4 | 122,63 | 118,94 | 121,05 | 70,42 |
| | 5 | 122,38 | 117,18 | 120,43 | 59,23 |

Tabela 7.5 – Resultado da pressão dos três ensaios em sacos de descontaminação de placas de petri do ciclo de esterilização (T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|----------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2199,00 | 2027,00 | 2113,97 |
| 2 | 2195,00 | 2039,00 | 2112,74 |
| 3 | 2201,00 | 2050,00 | 2120,45 |

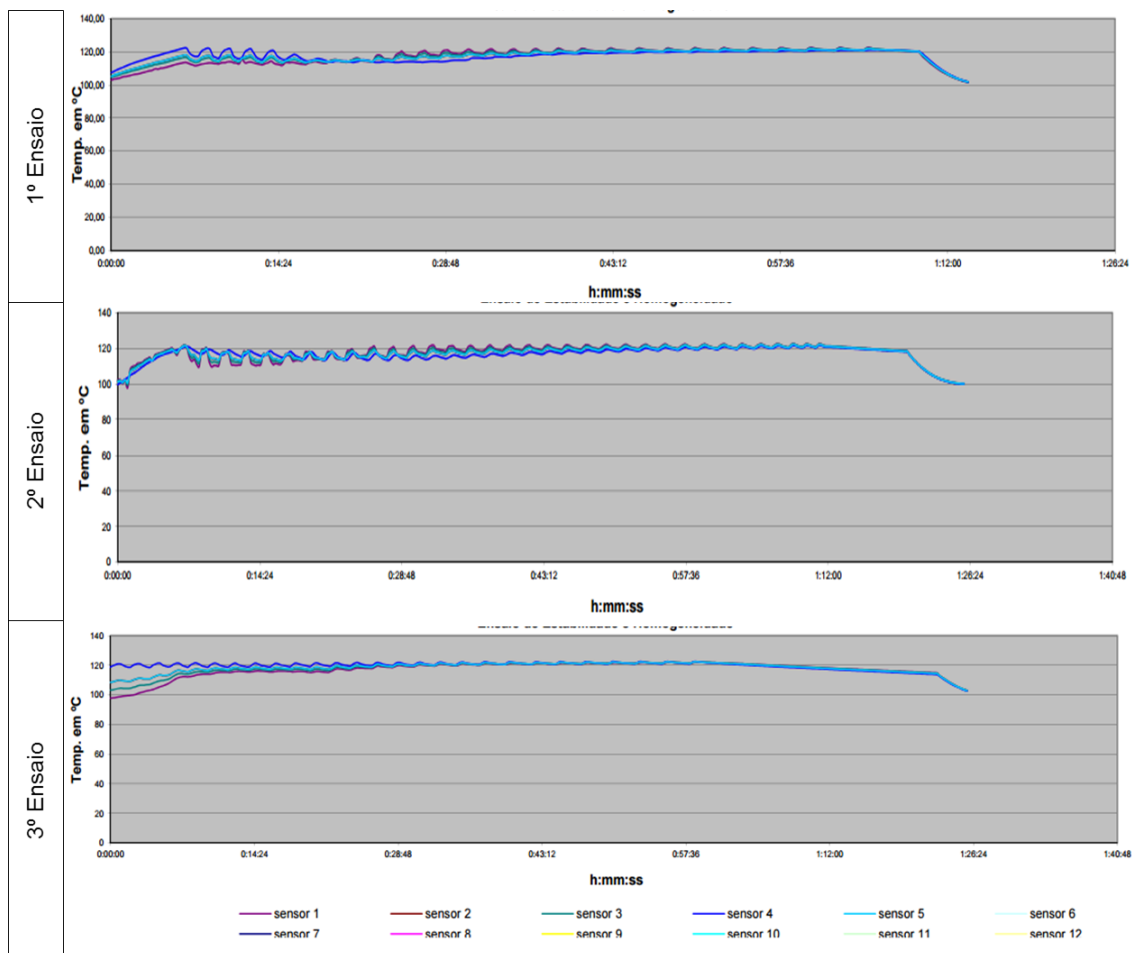


Figura 7.3 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45\text{ min}$) em sacos de descontaminação de placas de petri para os três ensaios realizados

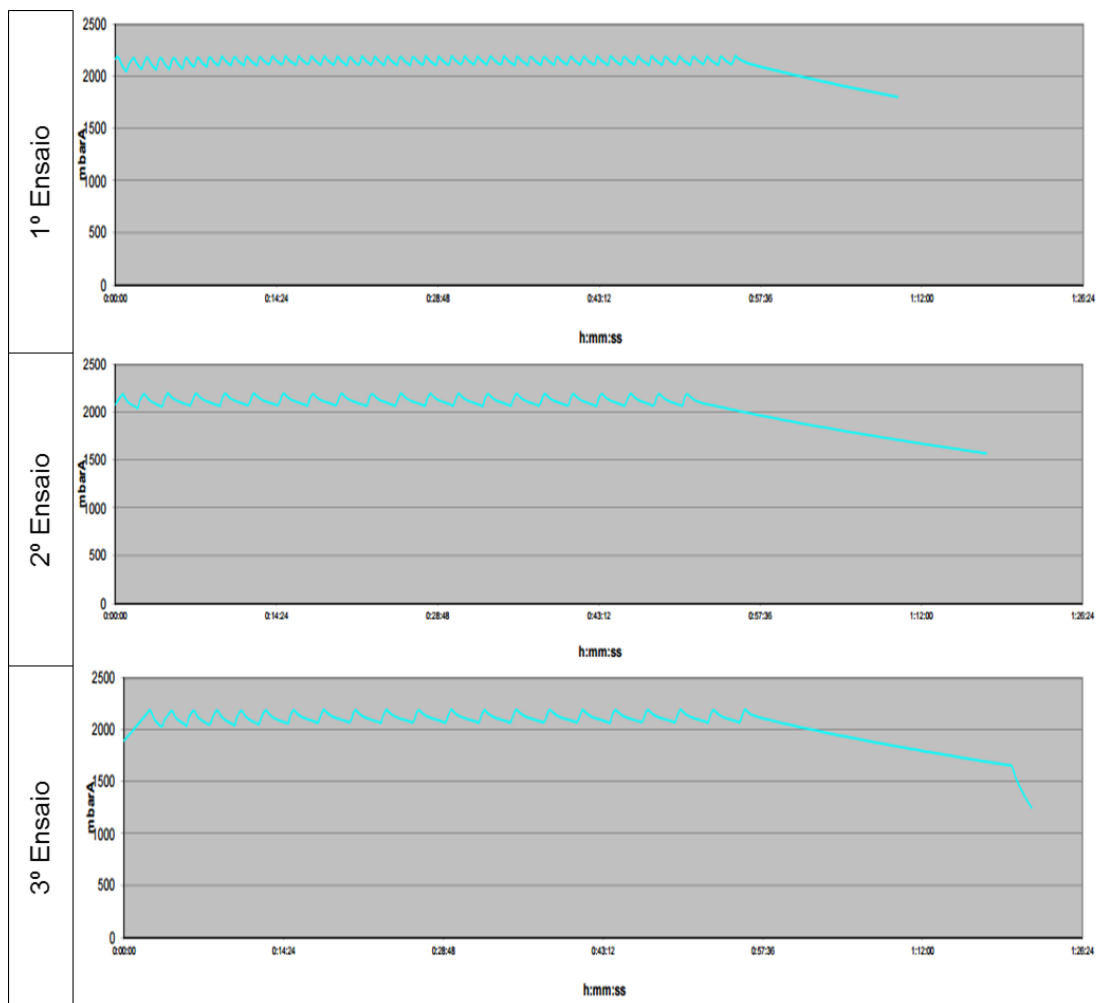


Figura 7.4 - Perfil de pressão de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=45$ min) em sacos de descontaminação de placas de petri para os três ensaios realizados

Tabela 7.6 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização
(T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 122,00 | 116,81 | 120,99 | 53,32 |
| | 2 | 122,44 | 121,06 | 122,09 | 74,21 |
| | 3 | 122,50 | 121,63 | 122,29 | 78,29 |
| | 4 | 122,81 | 122,00 | 122,59 | 83,41 |
| | 5 | 123,00 | 120,67 | 122,15 | 82,50 |
| 2 | 1 | 122,25 | 120,80 | 121,76 | 70,37 |
| | 2 | 121,88 | 119,75 | 121,42 | 65,87 |
| | 3 | 122,00 | 121,00 | 121,81 | 70,95 |
| | 4 | 122,31 | 121,13 | 122,07 | 75,42 |
| | 5 | 122,92 | 120,32 | 121,73 | 73,88 |
| 3 | 1 | 122,31 | 120,70 | 121,84 | 75,62 |
| | 2 | 122,06 | 120,19 | 121,66 | 72,32 |
| | 3 | 122,00 | 120,44 | 121,74 | 73,26 |
| | 4 | 122,38 | 121,56 | 122,21 | 82,46 |
| | 5 | 122,87 | 120,50 | 121,74 | 78,30 |

Tabela 7.7 - Resultado da pressão dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização
(T=121°C, t=45 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2193,00 | 1011,00 | 1965,19 |
| 2 | 2202,00 | 2012,00 | 2118,28 |
| 3 | 2198,00 | 2053,00 | 2121,14 |

A.4. Resultado do relatório de ensaios térmicos da autoclave Sulzer

Tabela 7.8 - Resultado de temperatura e F₀ dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 121,82 | 103,10 | 117,16 | 20,11 |
| | 2 | 121,63 | 103,44 | 117,54 | 19,85 |
| | 3 | 121,88 | 95,94 | 115,69 | 19,93 |
| | 4 | 122,13 | 104,50 | 118,14 | 22,36 |
| | 5 | 121,08 | 100,41 | 117,26 | 21,30 |
| 2 | 1 | 121,46 | 94,46 | 117,05 | 18,31 |
| | 2 | 121,31 | 102,19 | 117,13 | 17,92 |
| | 3 | 121,44 | 99,63 | 117,21 | 18,43 |
| | 4 | 121,75 | 103,31 | 117,72 | 20,22 |
| | 5 | 121,57 | 85,64 | 117,37 | 19,48 |
| 3 | 1 | 121,58 | 102,24 | 115,95 | 19,13 |
| | 2 | 121,44 | 99,00 | 115,57 | 18,60 |
| | 3 | 121,56 | 101,44 | 115,90 | 19,31 |
| | 4 | 121,88 | 100,06 | 116,40 | 21,06 |
| | 5 | 121,71 | 101,52 | 116,08 | 20,31 |

Tabela 7.9 - Resultado da pressão dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2140,00 | 998,00 | 1837,85 |
| 2 | 2101,00 | 1013,00 | 1856,55 |
| 3 | 2103,00 | 1775,00 | 2074,74 |

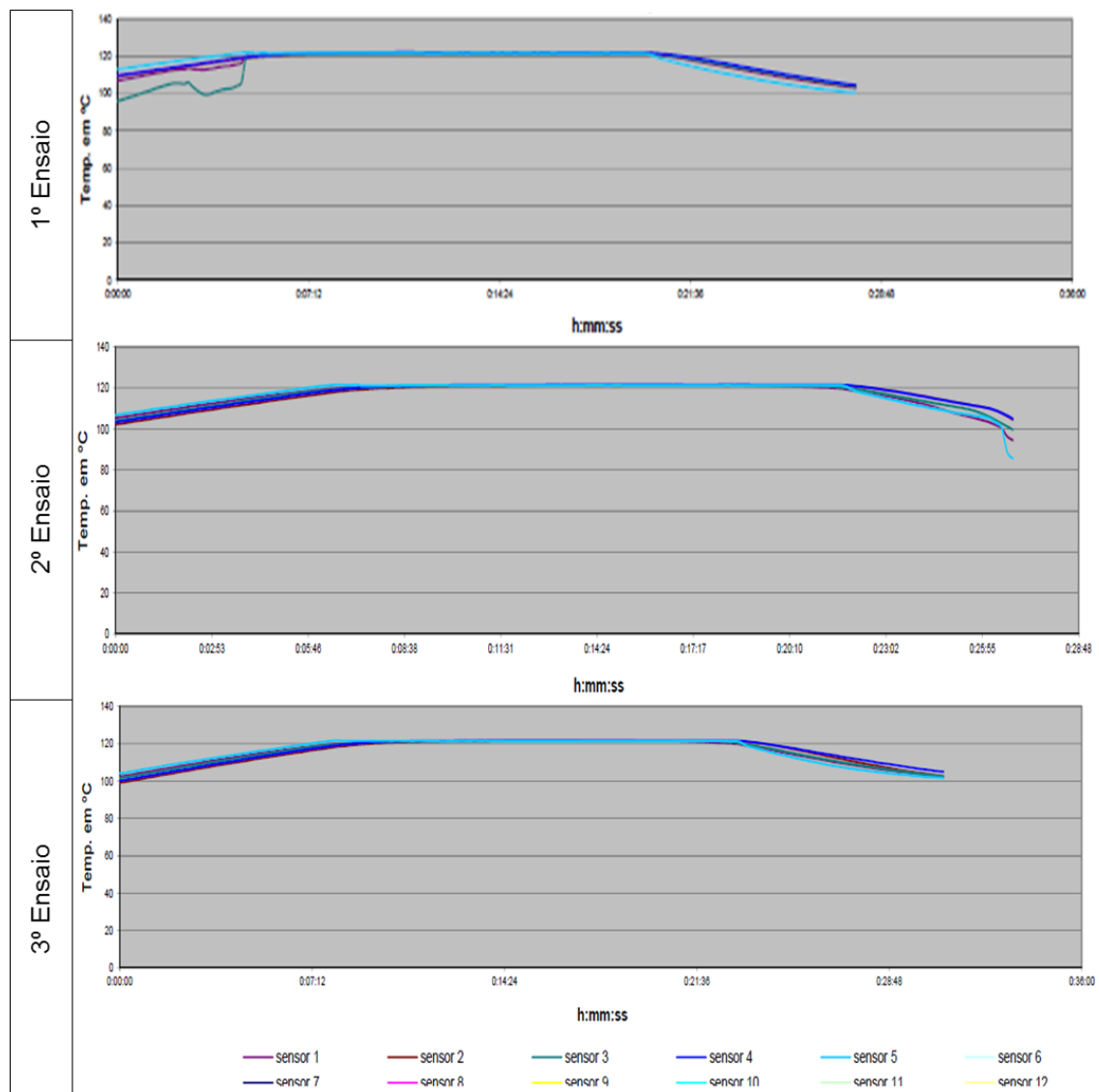


Figura 7.5 - Perfil de temperatura para cada sensor de um ciclo de esterilização ($T=121^{\circ}\text{C}$, $t=15\text{ min}$) em vazio para os três ensaios realizados

Tabela 7.10 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 9 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 120,79 | 94,33 | 111,71 | 17,89 |
| | 2 | 120,66 | 96,48 | 110,85 | 15,68 |
| | 3 | 120,63 | 95,38 | 110,79 | 15,91 |
| | 4 | 121,00 | 96,06 | 111,22 | 17,16 |
| | 5 | 121,51 | 75,75 | 113,97 | 28,70 |
| 2 | 1 | 121,06 | 97,50 | 111,21 | 21,39 |
| | 2 | 121,15 | 98,85 | 110,41 | 19,46 |
| | 3 | 121,13 | 98,44 | 109,99 | 19,12 |
| | 4 | 121,25 | 98,44 | 109,99 | 19,05 |
| | 5 | 121,15 | 98,85 | 110,41 | 19,47 |
| 3 | 1 | 121,06 | 96,31 | 110,98 | 36,69 |
| | 2 | 121,06 | 95,90 | 110,29 | 31,90 |
| | 3 | 120,94 | 95,81 | 110,11 | 29,03 |
| | 4 | 121,19 | 95,81 | 110,11 | 31,72 |
| | 5 | 121,06 | 95,90 | 110,29 | 31,91 |

Tabela 7.11 - Resultado da pressão dos três ensaios em 9 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Pressão (mbar A) | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2099,00 | 1011,00 | 1699,78 |
| 2 | 2096,00 | 1569,00 | 1942,38 |
| 3 | 2096,00 | 2072,00 | 2082,70 |

Tabela 7.12 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 6 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 120,81 | 97,56 | 110,47 | 18,64 |
| | 2 | 120,73 | 79,44 | 109,36 | 17,20 |
| | 3 | 120,56 | 79,88 | 109,36 | 16,55 |
| | 4 | 120,81 | 60,63 | 108,40 | 16,67 |
| | 5 | 120,73 | 79,44 | 109,36 | 17,20 |
| 2 | 1 | 121,25 | 97,44 | 110,94 | 19,24 |
| | 2 | 121,21 | 96,63 | 110,64 | 18,18 |
| | 3 | 121,06 | 95,94 | 110,32 | 17,25 |
| | 4 | 121,31 | 96,50 | 110,65 | 18,16 |
| | 5 | 121,21 | 96,63 | 110,64 | 18,19 |
| 3 | 1 | 121,00 | 94,56 | 109,92 | 21,32 |
| | 2 | 120,90 | 93,50 | 109,00 | 17,69 |
| | 3 | 120,69 | 92,69 | 108,37 | 16,14 |
| | 4 | 121,00 | 93,25 | 108,72 | 17,02 |
| | 5 | 120,90 | 93,50 | 109,00 | 17,70 |

Tabela 7.13 - Resultado da pressão dos três ensaios em 6 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2090,00 | 2078,00 | 2085,30 |
| 2 | 2111,00 | 2097,00 | 2107,43 |
| 3 | 2088,00 | 1952,00 | 2054,26 |

Tabela 7.14 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em vazio do ciclo de esterilização
(T=121°C, t=20 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F ₀ (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 1 | 1 | 121,96 | 99,58 | 116,31 | 32,27 |
| | 2 | 121,85 | 99,28 | 116,30 | 31,68 |
| | 3 | 121,83 | 99,24 | 116,19 | 31,49 |
| | 4 | 121,78 | 99,38 | 116,18 | 31,32 |
| | 5 | 121,92 | 99,34 | 116,22 | 31,59 |
| 2 | 1 | 121,90 | 99,78 | 116,64 | 30,83 |
| | 2 | 121,83 | 99,61 | 116,60 | 30,40 |
| | 3 | 121,81 | 99,57 | 116,52 | 30,35 |
| | 4 | 121,74 | 99,43 | 116,49 | 30,22 |
| | 5 | 121,82 | 99,30 | 116,60 | 30,48 |
| 3 | 1 | 122,09 | 100,04 | 115,80 | 27,55 |
| | 2 | 122,00 | 99,85 | 115,62 | 27,05 |
| | 3 | 121,84 | 99,22 | 115,87 | 27,19 |
| | 4 | 121,97 | 99,14 | 116,08 | 27,39 |
| | 5 | 122,02 | 99,63 | 115,61 | 27,22 |

Tabela 7.15 - Resultado da pressão dos três ensaios em frascos de vidro do ciclo de esterilização
(T=121°C, t=20 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2121,00 | 1010,00 | 1810,17 |
| 2 | 2125,00 | 1044,00 | 1830,04 |
| 3 | 2134,00 | 1040,00 | 1778,57 |

Tabela 7.16 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F_0 Físico (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|--------------------|
| 1 | 1 | 122,00 | 91,50 | 114,19 | 35,28 |
| | 2 | 122,00 | 93,41 | 114,29 | 36,75 |
| | 3 | 122,03 | 92,96 | 114,40 | 37,83 |
| | 4 | 122,44 | 97,02 | 115,33 | 42,72 |
| | 5 | 122,45 | 96,90 | 115,36 | 42,72 |
| 2 | 1 | 121,49 | 94,26 | 115,64 | 28,54 |
| | 2 | 122,00 | 98,69 | 116,37 | 31,45 |
| | 3 | 121,75 | 98,22 | 116,14 | 30,15 |
| | 4 | 121,98 | 98,02 | 116,33 | 31,39 |
| | 5 | 122,07 | 92,43 | 116,38 | 31,38 |
| 3 | 1 | 122,26 | 99,61 | 116,62 | 31,65 |
| | 2 | 121,95 | 97,88 | 116,41 | 30,85 |
| | 3 | 121,91 | 94,58 | 116,12 | 30,20 |
| | 4 | 122,36 | 94,58 | 116,12 | 31,69 |
| | 5 | 122,48 | 67,54 | 116,41 | 32,04 |

Tabela 7.17 - Resultado da pressão dos três ensaios em 8 copos de filtração, 8 pinças e 4 tesouras do ciclo de esterilização (T=121°C, t=20 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2173,00 | 989,00 | 1783,86 |
| 2 | 2149,00 | 1007,00 | 1829,08 |
| 3 | 2171,00 | 1006,00 | 1841,61 |

Tabela 7.18 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 8 frascos de 250 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F_0 Físico (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|--------------------|
| 1 | 1 | 123,02 | 96,34 | 118,06 | 31,73 |
| | 2 | 122,99 | 96,41 | 117,99 | 31,51 |
| | 3 | 123,06 | 96,06 | 118,07 | 31,73 |
| | 4 | 123,15 | 96,56 | 118,17 | 32,56 |
| | 5 | 123,06 | 96,11 | 118,11 | 32,37 |
| 2 | 1 | 122,60 | 97,05 | 118,58 | 29,08 |
| | 2 | 122,59 | 97,09 | 118,67 | 29,09 |
| | 3 | 122,61 | 97,00 | 118,47 | 29,06 |
| | 4 | 122,77 | 97,40 | 118,49 | 29,73 |
| | 5 | 122,60 | 97,01 | 118,42 | 29,44 |
| 3 | 1 | 122,37 | 101,82 | 115,94 | 31,95 |
| | 2 | 122,37 | 101,93 | 115,90 | 31,88 |
| | 3 | 122,37 | 101,71 | 115,97 | 32,00 |
| | 4 | 122,53 | 102,01 | 116,01 | 32,77 |
| | 5 | 122,45 | 101,93 | 116,05 | 32,64 |

Tabela 7.19 - Resultado da pressão dos três ensaios em 8 frascos de 250 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2420,00 | 1035,00 | 2157,51 |
| 2 | 2419,00 | 1037,00 | 2176,41 |
| 3 | 2422,00 | 1318,00 | 2042,23 |

Tabela 7.20 - Resultado de temperatura e F0 dos três ensaios em 2 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Sensor | Temp. máxima | Temp. mínima | Temp. média | F_0 Físico (min) |
|--------|--------|--------------|--------------|-------------|--------------------|
| 1 | 1 | 124,12 | 100,10 | 119,68 | 42,43 |
| | 2 | 124,30 | 102,38 | 120,18 | 44,96 |
| | 3 | 123,96 | 97,82 | 119,18 | 40,07 |
| | 4 | 124,45 | 90,31 | 118,71 | 44,43 |
| | 5 | 124,41 | 101,95 | 120,12 | 44,79 |
| 2 | 1 | 122,69 | 101,11 | 118,85 | 30,81 |
| | 2 | 122,95 | 101,02 | 119,12 | 31,53 |
| | 3 | 122,78 | 101,19 | 118,57 | 30,21 |
| | 4 | 122,27 | 93,71 | 116,67 | 23,28 |
| | 5 | 122,82 | 102,68 | 119,23 | 31,84 |
| 3 | 1 | 123,07 | 96,49 | 118,08 | 31,62 |
| | 2 | 122,95 | 98,14 | 118,34 | 31,88 |
| | 3 | 123,19 | 94,83 | 117,82 | 31,40 |
| | 4 | 122,88 | 90,00 | 116,74 | 27,77 |
| | 5 | 123,06 | 100,35 | 118,99 | 34,20 |

Tabela 7.21 - Resultado da pressão dos três ensaios em 2 frascos de 1000 mL do ciclo de esterilização (T=121°C, t=15 min)

| Ensaio | Pressão [mbar A] | | |
|--------|------------------|---------|---------|
| | Máximo | Mínimo | Média |
| 1 | 2411,00 | 1120,00 | 2179,08 |
| 2 | 2408,00 | 1051,00 | 2179,25 |
| 3 | 2410,00 | 1020,00 | 2169,54 |

A.5. Resultado do relatório de ensaios térmicos do túnel de despirogenização

Tabela 7.22 – Resultados de F_H físico no 1º ensaio da distribuição de calor a 300°C

| Sensor | F_H físico | | |
|--------|-------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 187,43 | 180,74 | 43,05 |
| 2 | 191,74 | 178,07 | 46,18 |
| 3 | 199,90 | 155,96 | 42,98 |
| 4 | 187,61 | 148,74 | 44,11 |
| 5 | 179,20 | 132,97 | 46,10 |
| 6 | 198,27 | 149,44 | 48,28 |
| 7 | 185,23 | 137,11 | 49,42 |
| 8 | 187,87 | 136,38 | 49,02 |
| 9 | 197,41 | 141,17 | 49,32 |
| 10 | 212,78 | 150,59 | 53,41 |
| 11 | 180,76 | 146,48 | 46,28 |
| 12 | 193,67 | 156,84 | 47,83 |

Tabela 7.23 – Resultados de F_H físico 2º ensaio da distribuição de calor a 300°C

| Sensor | F_H físico | | |
|--------|-------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 154,53 | 190,03 | 43,04 |
| 2 | 168,50 | 197,06 | 46,17 |
| 3 | 161,60 | 189,59 | 42,97 |
| 4 | 170,55 | 198,38 | 44,09 |
| 5 | 160,41 | 192,43 | 46,09 |
| 6 | 191,10 | 219,22 | 48,27 |
| 7 | 196,19 | 221,84 | 49,41 |
| 8 | 175,09 | 208,61 | 49,01 |
| 9 | 169,34 | 207,73 | 49,31 |
| 10 | 184,28 | 210,31 | 53,40 |
| 11 | 164,91 | 172,91 | 46,27 |
| 12 | 167,17 | 170,61 | 47,82 |

Tabela 7.24 – Resultados de F_H físico 3º ensaio da distribuição de calor a 300°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 158,57 | 184,75 | 90,20 |
| 2 | 161,84 | 184,27 | 86,03 |
| 3 | 159,08 | 159,61 | 78,96 |
| 4 | 161,42 | 170,77 | 87,31 |
| 5 | 147,42 | 173,72 | 82,07 |
| 6 | 183,20 | 198,12 | 90,22 |
| 7 | 182,37 | 201,74 | 90,18 |
| 8 | 165,90 | 189,96 | 83,05 |
| 9 | 186,97 | 186,90 | 86,46 |
| 10 | 184,23 | 197,40 | 88,22 |
| 11 | 157,55 | 168,48 | 80,67 |
| 12 | 152,79 | 168,18 | 90,59 |

Tabela 7.25 - Resultados de F_H físico 1º ensaio da penetração de calor a 300°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 11,02 | 38,99 | 69,37 |
| 2 | 10,50 | 45,05 | 77,69 |
| 3 | 11,22 | 62,32 | 83,25 |
| 4 | 15,10 | 62,28 | 89,16 |
| 5 | 10,38 | 65,60 | 85,43 |
| 6 | 13,01 | 59,81 | 86,78 |
| 7 | 12,60 | 58,18 | 105,21 |
| 8 | 12,81 | 71,93 | 78,72 |
| 9 | 10,56 | 69,84 | 69,47 |
| 10 | 12,40 | 63,96 | 79,72 |
| 11 | 12,86 | 72,87 | 69,20 |
| 12 | 10,03 | 40,93 | 61,92 |

Tabela 7.26 – Resultados de F_H físico 2º ensaio da penetração de calor a 300°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 25,54 | 51,23 | 9,87 |
| 2 | 34,45 | 52,48 | 15,32 |
| 3 | 34,46 | 50,92 | 11,56 |
| 4 | 33,93 | 47,64 | 10,98 |
| 5 | 85,98 | 42,42 | 34,30 |
| 6 | 35,32 | 54,15 | 14,29 |
| 7 | 45,75 | 57,73 | 12,63 |
| 8 | 41,93 | 60,15 | 9,30 |
| 9 | 36,99 | 62,24 | 10,00 |
| 10 | 49,20 | 73,60 | 12,54 |
| 11 | 34,71 | 60,17 | 9,09 |
| 12 | 37,62 | 46,78 | 9,93 |

Tabela 7.27 – Resultados de F_H físico 3º ensaio da penetração de calor a 300°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 28,02 | 49,40 | 10,89 |
| 2 | 43,76 | 53,07 | 13,43 |
| 3 | 40,94 | 50,97 | 12,82 |
| 4 | 41,52 | 52,40 | 12,04 |
| 5 | 39,43 | 56,46 | 13,20 |
| 6 | 44,38 | 61,50 | 18,18 |
| 7 | 35,88 | 66,86 | 16,54 |
| 8 | 43,50 | 52,40 | 16,08 |
| 9 | 42,96 | 48,00 | 20,62 |
| 10 | 48,49 | 56,41 | 16,15 |
| 11 | 42,50 | 48,37 | 10,29 |
| 12 | 44,90 | 47,55 | 9,98 |

Tabela 7.28 - Resultados de F_H físico no 1º ensaio da distribuição de calor a 320°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 371,16 | 457,81 | 249,18 |
| 2 | 404,39 | 415,61 | 227,68 |
| 3 | 401,47 | 400,86 | 213,14 |
| 4 | 431,01 | 443,44 | 237,17 |
| 5 | 475,22 | 445,14 | 230,03 |
| 6 | 494,20 | 466,66 | 232,00 |
| 7 | 459,06 | 454,45 | 233,96 |
| 8 | 426,83 | 443,43 | 228,88 |
| 9 | 428,19 | 411,47 | 236,30 |
| 10 | 425,96 | 414,43 | 234,83 |
| 11 | 374,79 | 377,68 | 200,11 |
| 12 | 401,83 | 408,24 | 208,79 |

Tabela 7.29 Resultados de F_H físico no 2º ensaio da distribuição de calor a 320°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 392,99 | 514,59 | 175,33 |
| 2 | 438,92 | 451,18 | 141,50 |
| 3 | 425,41 | 443,05 | 143,26 |
| 4 | 462,74 | 473,65 | 148,03 |
| 5 | 418,41 | 483,38 | 154,27 |
| 6 | 472,43 | 486,76 | 162,62 |
| 7 | 489,22 | 474,74 | 159,39 |
| 8 | 405,67 | 467,22 | 157,91 |
| 9 | 437,10 | 437,31 | 145,58 |
| 10 | 432,37 | 454,73 | 140,20 |
| 11 | 368,46 | 424,21 | 125,94 |
| 12 | 438,55 | 462,60 | 135,69 |

Tabela 7.30 – Resultados de F_H físico no 3º ensaio da distribuição de calor a 320°C

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 438,68 | 475,55 | 234,84 |
| 2 | 503,70 | 393,36 | 202,92 |
| 3 | 482,00 | 378,85 | 201,38 |
| 4 | 520,19 | 412,02 | 214,07 |
| 5 | 508,15 | 443,37 | 222,75 |
| 6 | 424,30 | 476,05 | 212,27 |
| 7 | 554,74 | 480,37 | 212,00 |
| 8 | 565,46 | 480,27 | 217,45 |
| 9 | 487,50 | 465,69 | 225,75 |
| 10 | 494,38 | 464,86 | 226,96 |
| 11 | 443,06 | 406,34 | 214,67 |
| 12 | 494,76 | 417,06 | 229,93 |

Tabela 7.31 - Resultados 1º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 222,19 | 143,51 | 24,11 |
| 2 | 103,45 | 130,33 | 23,36 |
| 3 | 119,05 | 106,81 | 20,19 |
| 4 | 102,80 | 102,55 | 17,86 |
| 5 | 106,30 | 121,99 | 24,81 |
| 6 | 111,01 | 125,13 | 36,64 |
| 7 | 128,58 | 114,55 | 23,34 |
| 8 | 92,37 | 86,62 | 18,34 |
| 9 | 96,21 | 150,44 | 25,50 |
| 10 | 131,43 | 102,93 | 34,09 |
| 11 | 89,22 | 108,99 | 119,42 |
| 12 | 80,33 | 108,35 | 25,58 |

Tabela 7.32 - Resultados 2º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 75,11 | 108,91 | 21,54 |
| 2 | 75,87 | 149,32 | 23,37 |
| 3 | 74,52 | 146,83 | 20,09 |
| 4 | 76,48 | 124,38 | 20,24 |
| 5 | 84,51 | 149,55 | 19,57 |
| 6 | 102,69 | 171,30 | 23,72 |
| 7 | 84,18 | 156,32 | 29,55 |
| 8 | 79,80 | 137,73 | 27,50 |
| 9 | 88,56 | 144,37 | 19,49 |
| 10 | 108,70 | 107,81 | 25,44 |
| 11 | 230,99 | 103,70 | 23,57 |
| 12 | 76,13 | 129,25 | 25,10 |

Tabela 7.33 - Resultados 3º ensaio da penetração de calor a 320°C em ampolas de 2 ml

| Sensor | F _H físico | | |
|--------|-----------------------|-----------------|----------------|
| | Frente 1ª zona | Meio 2ª zona | Fim 3ª zona |
| 1 | 60,85 | 136,13 | 36,17 |
| 2 | 78,03 | 137,51 | 33,44 |
| 3 | 77,73 | 120,74 | 32,18 |
| 4 | 76,32 | 150,80 | 36,43 |
| 5 | 78,62 | 148,65 | 31,95 |
| 6 | 81,32 | 172,66 | 46,98 |
| 7 | 97,66 | 133,67 | 30,37 |
| 8 | 82,47 | 168,89 | 34,04 |
| 9 | 68,83 | 176,85 | 33,08 |
| 10 | 79,27 | 160,33 | 40,01 |
| 11 | 65,07 | 144,38 | 52,97 |
| 12 | 56,77 | 126,22 | 35,18 |

A.6. Tabelas auxiliares do planeamento de amostragem para inspeção por atributos

| Dimensão do lote <i>N</i> | | | Níveis gerais de inspeção | | | Níveis especiais de inspeção | | | |
|---------------------------|--------|--------|---------------------------|----|-----|------------------------------|-----|-----|-----|
| | | | I | II | III | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 |
| 2 | a | 8 | A | A | B | A | A | A | A |
| 9 | a | 15 | A | B | C | A | A | A | A |
| 16 | a | 25 | B | C | D | A | A | B | B |
| 26 | a | 50 | C | D | E | A | B | B | C |
| 51 | a | 90 | C | E | F | B | B | C | C |
| 91 | a | 150 | D | F | G | B | B | C | D |
| 151 | a | 280 | E | G | H | B | C | D | E |
| 281 | a | 500 | F | H | J | B | C | D | E |
| 501 | a | 1200 | G | J | K | C | C | E | F |
| 1201 | a | 3200 | H | K | L | C | D | E | G |
| 3201 | a | 10000 | J | L | M | C | D | F | G |
| 10001 | a | 35000 | K | M | N | C | D | F | H |
| 35001 | a | 150000 | L | N | P | D | E | G | J |
| 150001 | a | 500000 | M | P | Q | D | E | G | J |
| 500001 | e mais | | N | Q | R | D | E | H | K |

Figura 7.6 – Códigos a utilizar em função da dimensão do lote e nível de inspeção [72]

| Sample size code letter | Sample size | Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | 0,010 | 0,015 | 0,025 | 0,040 | 0,065 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 | 0,65 | 1,0 | 1,5 | 2,5 | 4,0 | 6,5 | 10 | 15 | 25 | 40 | 65 | 100 | 150 | 250 | 400 | 650 | 1 000 | | |
| | | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | |
| A | 2 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | 30 31 | | |
| B | 3 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | 30 31 | 44 45 | |
| C | 5 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | 30 31 | 44 45 | |
| D | 8 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | 30 31 | 44 45 | ↑ | | |
| E | 13 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | 30 31 | 44 45 | ↑ | | |
| F | 20 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| G | 32 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| H | 50 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| J | 80 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| K | 125 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| L | 200 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| M | 315 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| N | 500 | ↓ | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| P | 800 | ↓ | 0 1 | ↑ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| Q | 1 250 | 0 1 | ↑ | ↓ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | |
| R | 2 000 | ↑ | ↑ | 1 2 | 2 3 | 3 4 | 5 6 | 7 8 | 10 11 | 14 15 | 21 22 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | |

Figura 7.7 - Valores do número de aceitação (Ac) e de rejeição (Re) para diferentes combinações de AQL e dimensão da amostra para inspeção de tipo normal [73]

A.7. Inspeção em processo de embalagem de supositórios/óvulos

Código:
 Produto:
 Lote:
 Dimensão do lote:

Tipo de inspeção: Normal
 Nível de inspeção: II
 Quantidade da amostra: **500 un.**

| | Descrição do defeito | Tipo de defeito | Critérios de aceitação | | Resultado | Conformidade | | Observações |
|------------------------|---|-----------------|------------------------|----|-----------|--------------|-----|-------------|
| | | | AC | RE | | Sim | Não | |
| Corte | Número de alveolos errado | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Remoção adequada do excesso | Menor | 21 | 22 | | | | |
| Gravação | Errada | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Ausente ou ilegível | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Pouco nítida mas legível | Menor | 21 | 22 | | | | |
| | Mal posicionada ou parcial | Maior | 21 | 22 | | | | |
| Selagem | Alvéolos abertos | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Defeituosa: sem uniformidade; presença de rugas (sem afetar a estanquicidade) | Menor | 21 | 22 | | | | |
| Aspeto Alvéolo | Deformado com produto inviabiliza a sua utilização | Maior | 21 | 22 | | | | |
| | Ligeiramente deformado (produto intato e integro) | Menor | 21 | 22 | | | | |
| | Presença de manchas ou produto no exterior | Menor | 21 | 22 | | | | |
| Enchimento | Alvéolos vazios ou incompletos | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Massa Máxima admissível: | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Massa mínima admissível: | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| Estanquicidade | Ensaio (RP.IPC/010) | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| Aspeto Supositório | Partícula visível | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Cor | Crítico | 1 | 2 | | | | |
| | Chaminé; efeito cor marmoreado; deformação; ar | Menor | 21 | 22 | | | | |
| Velocidade de produção | Unidades por hora | NA | (+/-) 200 un/h | | | | | |
| Tempo de refrigeração | Minutos na refrigeração | NA | | | | | | |

Figura 7.8 - Modelo de registo de defeitos a inspecionar bem como a sua descrição